

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **15**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2002**

Artículo:

**Patofisiología y patogenia de la
bronquiolitis viral. Avances recientes y
perspectivas.**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Patofisiología y patogenia de la bronquiolitis viral Avances recientes y perspectivas

Teodoro Carrada-Bravo*

Palabras clave: Bronquiolitis viral, patofisiología, sibilancias de los lactantes, virus respiratorios.

Key words: Viral bronchiolitis, pathophysiology, infant's wheezing, respiratory viruses.

RESUMEN

Después de un período de incubación de dos a ocho días, el virus sincicial respiratorio, los virus parainfluenza y los rinovirus, se replican en el epitelio nasofaringeo y al cabo de tres días se propagan al tracto respiratorio inferior, la respuesta inflamatoria de la bronquiolitis viral se caracteriza por necrosis y desprendimiento del epitelio que reviste los bronquiolos pequeños, edema, secreción de moco aumentada y obstrucción de las vías aéreas terminales. Las manifestaciones clínicas principales de la bronquiolitis son: sibilancias, hiperinflación alveolar y atelectasia. Alrededor del 50% de los niños hospitalizados con virus sincitial respiratorio presentan episodios subsecuentes de sibilancias, con reclutamiento de linfocitos TH-2, eosinófilos y la liberación de mediadores solubles tales como histamina, kininas, leucotrienos y, las sibilancias intensas se han correlacionado con ni-

veles altos de anticuerpos de la clase IgE y la liberación de células y mediadores de la inflamación que, suelen afectar también las vías neurales con hiperreactividad bronquial, tan característica de la bronquiolitis viral y del asma alérgica. Los estudios de investigación han despertado la inquietud de averiguar si la epidemia actual de asma bronquial podría ser abatida, al controlarse las infecciones causadas por el virus sincitial respiratorio y los parainfluenza.

ABSTRACT

After an incubation period of two to eight days, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza viruses and rhinoviruses replicate in the nasopharyngeal epithelium and spread to the lower respiratory tract one to three days later. The inflammation response to viral bronchiolitis is characterized by necrosis and sloughing of the small airways epithelium, with edema and increased secretion of mucus, which occludes the flow of terminal airways. The resulting clinical manifestations are the hallmark of bronchiolitis: wheezing, alveolar hyperinflation and atelectasis. About 50 percent of the infants hospitalized with RSV have subsequent wheezing episodes with recruitment of TH-2 cells, eosinophils and release of soluble mediators, such as histamine, kinins, and leukotrienes. Severe wheezing has been correlated with increased IgE antibodies levels and the release of cells and inflammatory mediators that may further affect neural pathways with bronchial hyperreactivity, which are common features of viral bronchiolitis and allergic asthma. Research studies have raised the question of whether the current epidemic of asthma could be

* Jefe de Educación Médica e Investigación, IMSS. Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 2. Irapuato, Guanajuato.

Correspondencia:

Dr. Teodoro Carrada-Bravo, Jefe de Educación Médica e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona con Medicina Familiar No.2. Irapuato, Guanajuato.

Tel: (462) 5 17 46; (462) 4 31 00 ext: 127; fax: (462) 4 36 60
E-mail: teocamx@yahoo.es; E-mail: ocamx@hotmail.com

Trabajo recibido: 16-IV-2002; Aceptado: 03-IX-2002

diminished by controlling RSV and parainfluenza virus infections.

EL SISTEMA NEUROINMUNE DEL APARATO RESPIRATORIO

El aparato respiratorio es la puerta de entrada de muchos agentes potencialmente patógenos: polvo casero, virus y bacterias, humo del tabaco, granos de polen, ácaros, esporas de hongos y otras partículas vinculadas con el aire inhalado. La primera línea de defensa es la cubierta del epitelio mucociliar que suele retener y eliminar las partículas más grandes (Figuras 1-3). Los nodos linfáticos son reservorios de células fagocíticas y linfocitos B, estos últimos en presencia de un antígeno específico se transforman en plasmocitos formadores de la inmunoglobulina A secretora (IgA). Los antígenos virales pueden inducir la síntesis de inmunoglobulinas séricas circulantes: en la primoinfección se forma la macroglobulina (IgM) pentamérica y en la reinfección se sintetiza principalmente la IgG, estos anticuerpos se demuestran en la microscopía electrónica al reaccionar las aglutininas séricas específicas con los antígenos superficiales del virión (Figura 4). Los bronquiolos respiratorios se dividen en conductos y terminan en los sacos alveolares (Figura 5). Dentro de los alvéolos hay gran cantidad de macrófagos capaces de ingerir y procesar los polvos y los microorganismos neumopatógenos¹⁻³.

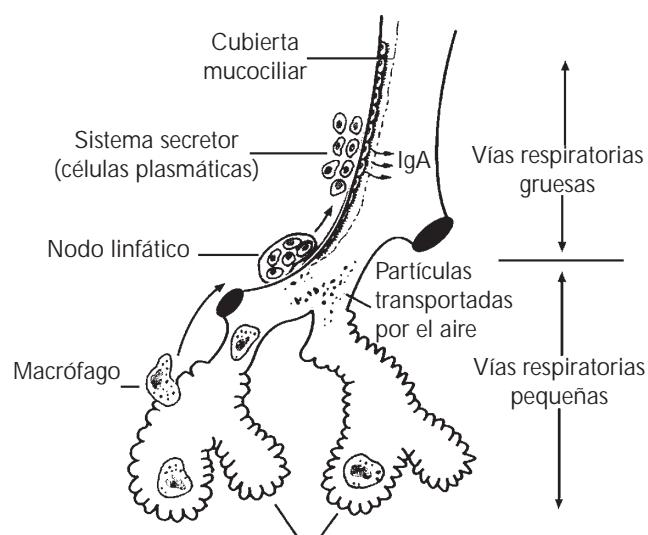


Figura 1. Estructura básica del sistema inmune del árbol broncopulmonar. En la porción respiratoria más alta existe un revestimiento epitelial mucociliar, los nodos linfáticos mediastinales y paratraqueales que contienen linfocitos B capaces de sintetizar las inmunoglobulinas de la clase IgA secretora y en el interior de los alvéolos están los macrófagos.

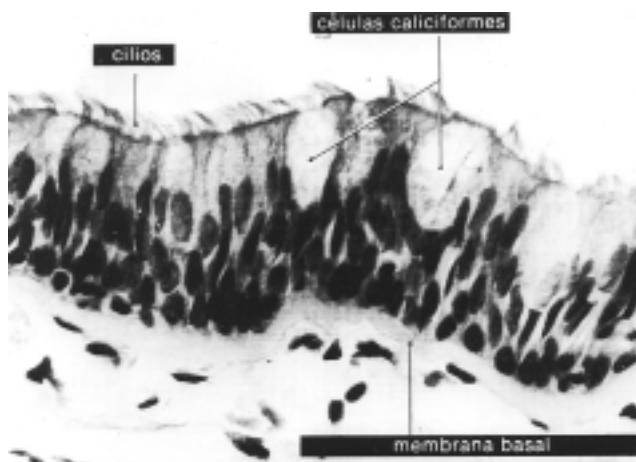


Figura 2. Corte histológico de la cubierta respiratoria mucociliar. El epitelio pseudoestrificado tiene cilios móviles y células calciformes productoras de moco, asentados sobre la membrana basal de la submucosa. Esta estructura es la primera línea de la inmunidad innata, capaz de atrapar y eliminar a los agentes patógenos. Tinción HE x 1,000.

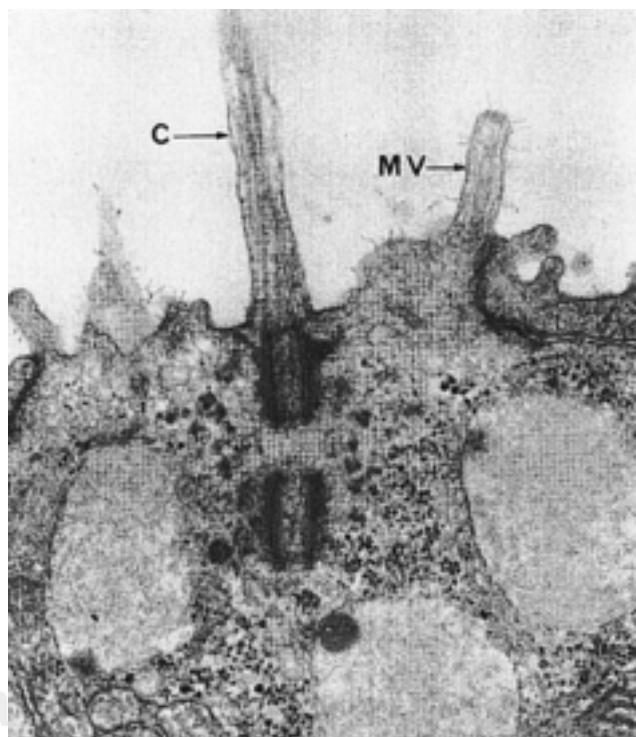


Figura 3. Con la microscopía electrónica se observa la porción apical de un solo cilio cortado transversalmente y dos centriolos diplosómicos. MV = microvellosidad que se proyecta hacia la luz del bronquio. Las tres zonas más pálidas son gránulos de mucina x40,000. C = cilio.

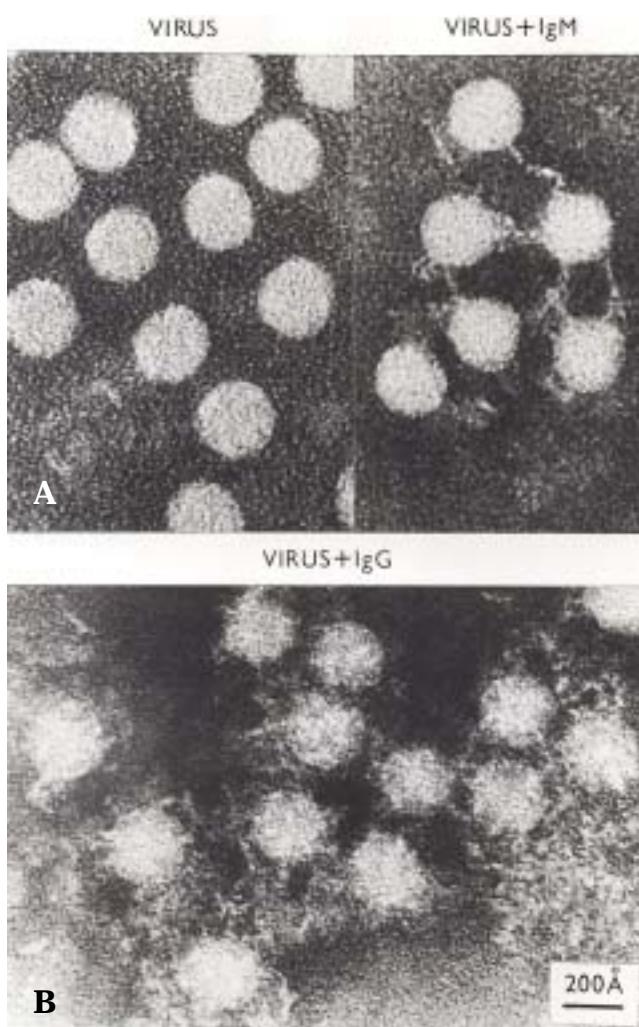


Figura 4. A) Se presenta microscopía electrónica por tinción negativa de un grupo de rinovirus purificados (arriba-izquierda). A la derecha se observan los viriones unidos por puentes de IgM, esta macroglobulina se sintetiza principalmente en la primera exposición frente al antígeno (arriba-derecha). B) En la figura inferior se ven los rinovirus recubiertos por IgG que se sintetiza en la reinfección, técnicas de microhemaglutinación y microscopía electrónica con tinción negativa de osmio y plomo.

La inervación de las vías respiratorias tiene tres componentes principales:

- La activación del sistema vago-parasimpático, contrae el músculo liso y produce broncoconstricción. Las fibras vagales inervan las glándulas mucobronquiales, de esta manera se incrementa la secreción de moco, los receptores del músculo liso son colinérgicos y el neurotransmisor específico es la acetilcolina (Acol), (Figura 5) estos receptores son más densos en las vías respiratorias centrales y su activación produce incremento en los niveles del guanosin monofosfato cíclico (cGMP) reac-

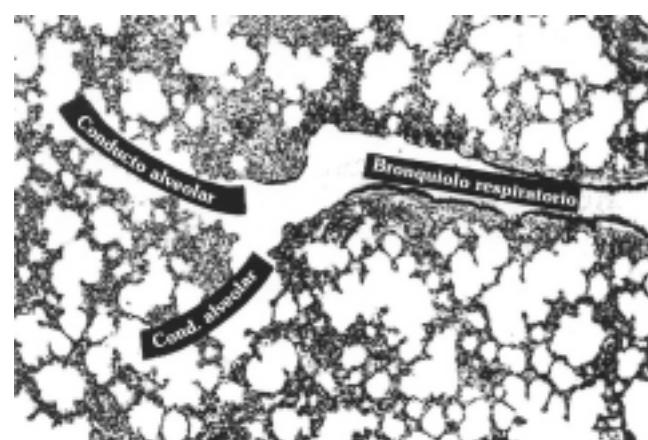


Figura 5. Corte histológico del tejido pulmonar normal humano. A la derecha se ve un bronquiolo respiratorio cortado longitudinalmente y a la izquierda están los conductos y sacos alveolares. Tinción HE x600.

- ción que puede ser bloqueada por la atropina.
- Los músculos lisos poseen receptores beta-adrenérgicos estimulados por adrenalina y otras catecolaminas circulantes, la neuroestimulación activa la adenilciclasa y se incrementa la concentración intracelular del adenosin monofosfato cíclico (cAMP) que relaja el músculo bronquial, estos receptores son más abundantes en las vías respiratorias periféricas⁴⁻⁸.
 - El tercer componente del control nervioso es el sistema inhibidor no-adrenérgico, estas fibras nerviosas están junto al tronco del vago, pero cuando son estimuladas se libera el péptido intestinal vasoactivo (VIP) que también relaja el músculo bronquial al estimular la enzima adenil ciclasa, el péptido histidina-isoleucina (PHI) (Figura 6).

Hay también fibras nerviosas eferentes y sensoriales, se localizan en la capa epitelial y responden a diversos estímulos químicos y mecánicos, la información se comunica al sistema nervioso central, pero se activan además los reflejos locales y provocan la liberación de taquicininas como la llamada sustancia P, que puede contribuir a la broncoconstricción, incrementa la permeabilidad capilar y la secreción de las glándulas submucosas y producen inflamación peribronquial^{4,6,8}.

En la respuesta inmune pulmonar participan también los linfocitos T, macrófagos alveolares, los mastocitos y basófilos, los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y los eosinófilos^{6,7}.

¿POR QUÉ LOS VIRUS PROVOCAN SIBILANCIAS EN LOS NIÑOS?

La sibilancia se ha definido como presencia de estertores pulmonares de tonalidad aguda propios de la bronquitis y del asma¹. Muchos niños padecen sibilancias siempre

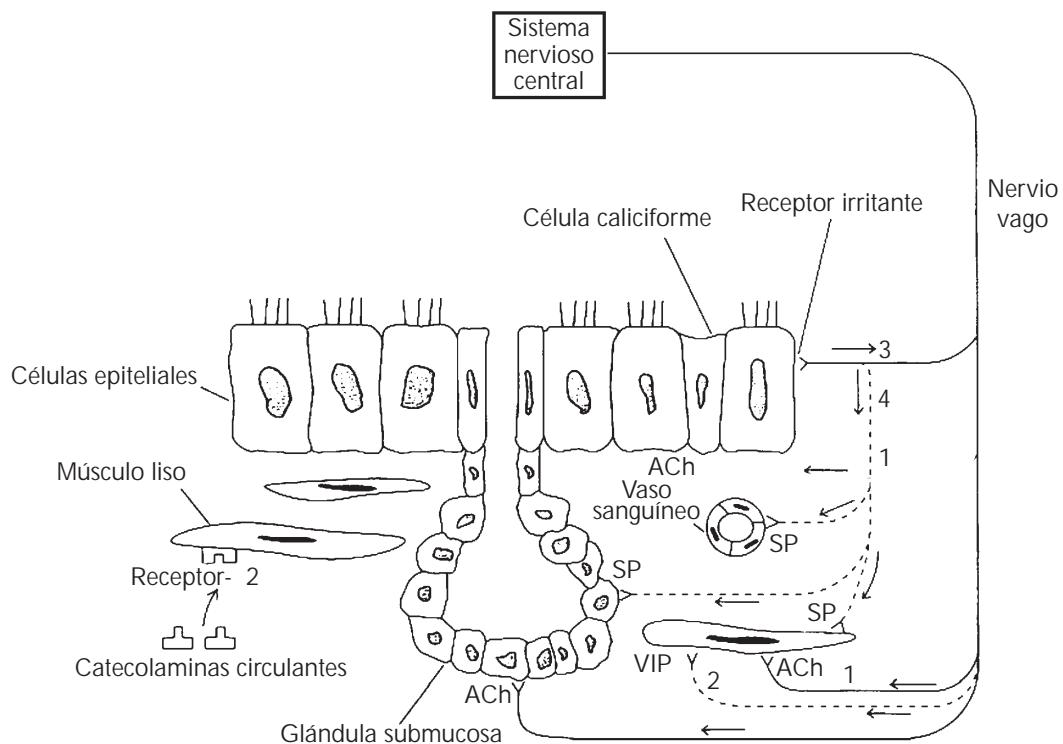


Figura 6. Componentes del sistema neuroinmune broncopulmonar. El nervio vago tiene fibras eferentes broncoconstrictoras (1) y aferentes sensitivas (3). Sobre el músculo liso se encuentran los receptores beta-2 adrenérgicos capaces de ligar adrenalina y otras catecolaminas naturales y sintéticas.

SP = Sustancia P
 ACh = Acetilcolina
 VIP = Péptido intestinal vasoactivo

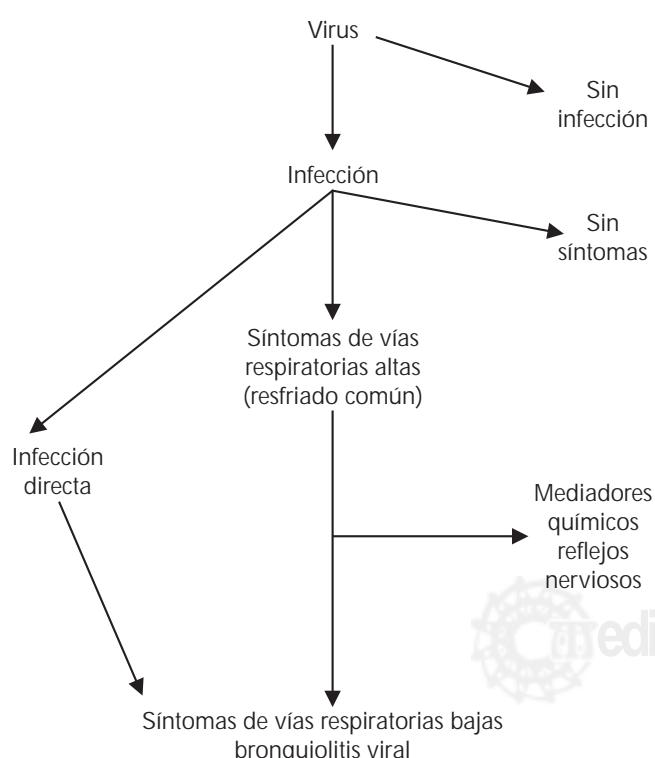


Figura 7. Relación entre infección viral y los síntomas en vías respiratorias altas y vías respiratorias bajas.

que tienen catarro común y, en promedio, los preescolares y los lactantes contraen de seis a ocho infecciones respiratorias agudas al año, aunque es cierto que están expuestos a muchos más virus respiratorios. Aun cuando un niño resulte infectado, puede permanecer asintomático, y es probable que las infecciones subclínicas sean frecuentes. Por otro lado, si el niño se torna sintomático, la enfermedad y los síntomas pueden estar limitados únicamente a las vías respiratorias superiores o, bien, desarrollarse como una afección de vías respiratorias inferiores (Figura 7). Las sibilancias son el resultado de esta afección de las vías respiratorias inferiores y se asocian con una obstrucción parcial de los bronquios y bronquiolos. No está aclarado qué determina el desenlace, pero la interacción entre la capacidad de defensa del hospedero y la patogenicidad intrínseca del virus resulta esencial en el proceso. En esta revisión se analiza el proceso en que los virus respiratorios causan sibilancias, así como las razones por las cuales sólo ciertos lactantes las padecen^{5,9}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA BRONQUIOLITIS VIRAL

Existe una asociación temporal sorprendente entre la infección viral de las vías respiratorias superiores (IVRS) y las sibilancias en lactantes (Figura 8). Todos los virus respiratorios han sido implicados en este proceso, pero en una revisión de más de 20 estudios Pattemore y colaboradores mostraron que los principales involucrados eran rinovirus, VSR y el virus parainfluenza¹⁰. La edad de los

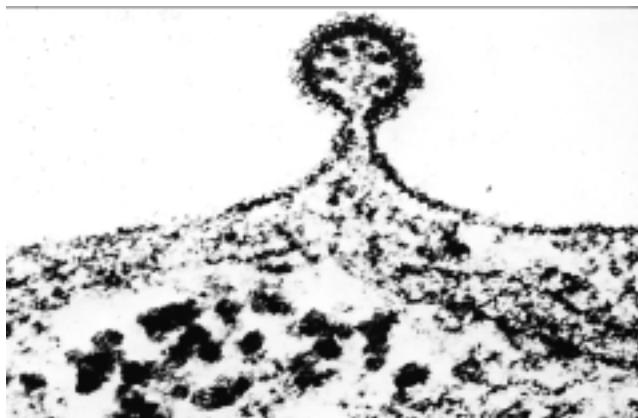


Figura 8. Corte ultraestructural de células VERO obtenidas del mono verde y cultivadas *in vitro*, que fueron inoculadas con virus respiratorio sincitial (VRS). La partícula viral gemante (arriba) de morfología esférica tiene una cápside gruesa, revestida de glicoproteínas superficiales, unida a la superficie celular por un tallo estrecho. Este virus es agente principal de la rinobronquiolitis aguda en los lactantes x 200, 000.

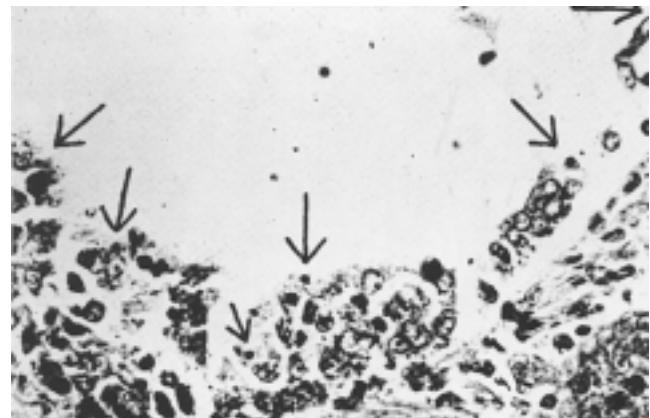


Figura 10. El virus respiratorio sincitial se multiplica abundantemente y produce la necrosis del epitelio respiratorio de revestimiento. En este corte microscópico se ve el epitelio en fase de necrosis con numerosas inclusiones virales citoplásicas. Tinción de floxina-azul de metileno x 375.

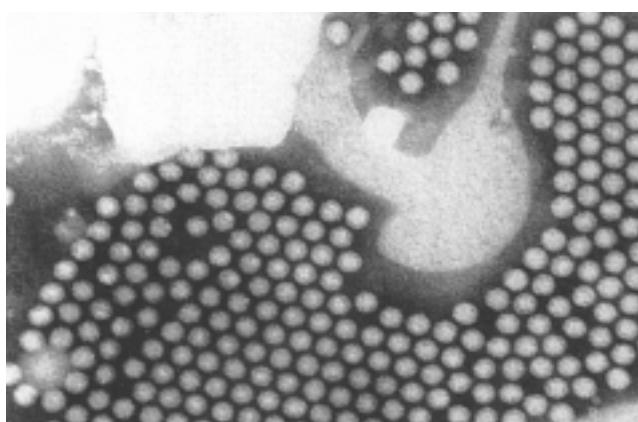


Figura 9. Partículas del rinovirus serotipo 14 purificadas. Este agente suele estar asociado a la rinoaringitis y la bronquiolitis de los lactantes. Microscopia electrónica, tinción negativa x 125, 000.

niños estudiados constituyó el factor determinante para los tipos de virus que fueron aislados, entre los cuales el VSR y el parainfluenza predominaron en lactantes, sin embargo, este panorama podría estar cambiando. Mediante el empleo de nuevas técnicas de análisis de ARN¹¹, pudo determinarse que el rinovirus desempeña un papel más importante que el que se creía como causa de sibilancias en lactantes. No resulta claro por qué estos virus en particular se asocian habitualmente con sibilancias, pero es probable que se deba a la frecuencia con que infectan al grupo de niños mencionado. La existencia de una gran diversidad de serotipos de rinovirus también significa que continuarán presentándose nuevas infecciones a lo largo

de la infancia debido a la falta de inmunidad cruzada (Figura 9). Finalmente, pudiera ser que estos virus posean alguna propiedad intrínseca, cuya naturaleza aún se desconoce.

Es difícil determinar la incidencia exacta de sibilancias en lactantes, no obstante, datos del Estudio Longitudinal Respiratorio de Niños de Tucson, han mostrado que 20% de todos los lactantes tienen por lo menos un episodio de sibilancia en su primer año de vida. También ha señalado que más de 40% de los niños ha presentado sibilancias por lo menos una vez durante los primeros tres años de vida^{12,13}.

¿DE QUÉ MANERA LOS VIRUS CAUSAN SIBILANCIAS?

Hiperreactividad de las vías respiratorias

Casi todas las infecciones virales respiratorias pueden inducir un estado de hiperreactividad bronquial en individuos normales. Si dicho estado ya estaba presente, como es el caso de niños asmáticos, entonces la agresión adicional de una infección viral puede exacerbar la hiperreactividad y conducir a un mayor grado de obstrucción de las vías respiratorias. Se ha mostrado un aumento en la hiperreactividad de las vías respiratorias a una serie de agentes virales, tanto en infecciones naturales como experimentales (revisión de Bardin y colaboradores), este fenómeno puede continuarse durante seis a siete semanas. No todos los estudios han podido confirmar esta observación, sin embargo, las diferencias en los resultados probablemente se deban a diferencias metodológicas^{14,15}.

Las hiperreacciones bronquiales podrían ser resultado del daño viral directo al epitelio de las vías respiratorias (Figura 10) mediante mecanismos que incluye aumento de la permeabilidad al antígeno, cambios en la osmolaridad del líquido de recubrimiento epitelial y pérdida de supues-

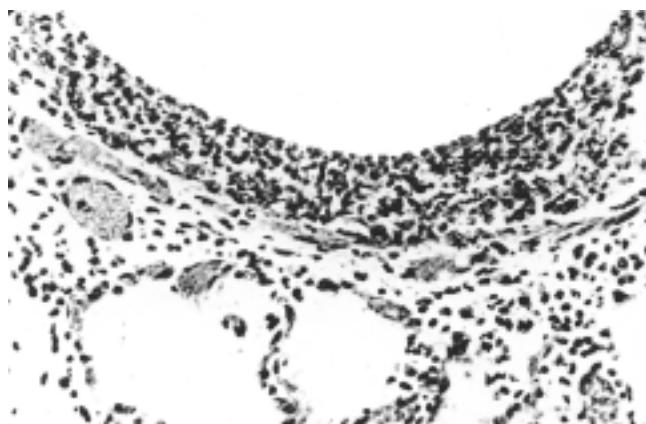


Figura 11. Destrucción total del epitelio bronquiolar con inflamación peribronquial de polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, la lesión deja expuestas las fibras vagales colinérgicas capaces de contraer los bronquiolos y de causar las sibilancias de los lactantes. Tinción HE x150.

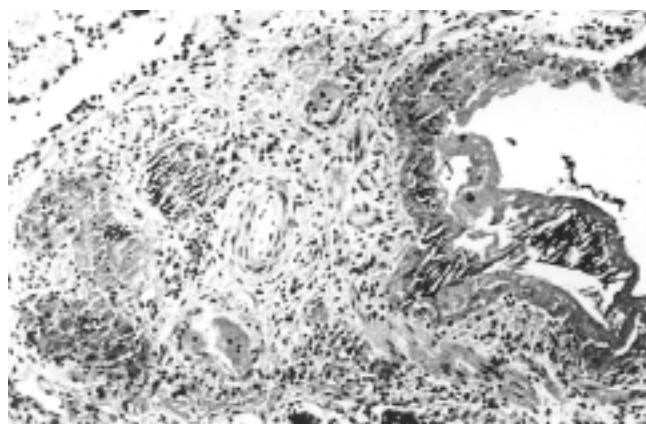


Figura 12. Corte histológico de una biopsia bronquial obtenida de un lactante con bronquiolitis por adenovirus. En la luz del bronquiolo dañado por el adenovirus tipo 3 se observa una pseudomembrana eosinofílica espesa y adherente con inflamación y edema del tejido peribronquial. Tinción HE x165.

tos factores relajantes derivados del epitelio. El daño epitelial debido a los virus también podría conducir a la exposición y sensibilización de fibras nerviosas sensitivas colinérgicas, protegidas normalmente por el epitelio de revestimiento (Figuras 11 y 12). La reparación del epitelio dañado podría explicar la recuperación de la reactividad normal en las vías respiratorias después de seis semanas. Recientemente, el interés se ha enfocado al papel del óxido nítrico en la reactividad de las vías respiratorias, los estudios iniciales indican que la deficiencia en la producción de óxido nítrico endógeno en el epitelio de las vías respiratorias, después de una infección viral, podría contribuir a generar la hiperreactividad bronquial. Es

probable que las alteraciones en la reactividad de las vías respiratorias inducidas por virus no sean un factor fundamental en los lactantes aunque, de hecho, si son responsables de las exacerbaciones en los niños mayores con asma atópica establecida^{16,17}. Este punto merecerá ser investigado a futuro.

La función pulmonar disminuida

Estudios practicados en adultos normales con infecciones respiratorias virales han mostrado que los virus causan obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, aunque la función de las vías mayores no se altera¹⁸. A pesar de que estos cambios puedan no ser clínicamente aparentes, el efecto persistió hasta por ocho semanas en algunos sujetos estudiados. Los estudios mostraron también alteraciones de la función pulmonar en lactantes hospitalizados que padecían bronquiolitis aguda¹⁹, así como en lactantes y niños con IVRS aguda. Estas alteraciones incluyeron tasas de flujo más bajas, aumento en la resistencia inspiratoria y espiratoria y un incremento de los volúmenes de gases torácicos. Algunos de estos cambios persistieron por más de un año en lactantes con bronquiolitis, pero la función pulmonar resultó normal después de un mes en lactantes con IVRS simple. Por consiguiente, parecería que los virus respiratorios pueden afectar la función pulmonar en adultos y niños de todas las edades, en forma transitoria, pero por lo general, los efectos son subclínicos. No obstante, si la función pulmonar ya está comprometida, como podría ocurrir en aquellos pacientes propensos a sibilancias, entonces el desenlace de las infecciones virales podrían ser más manifiestos²⁰.

La función β -adrenérgica alterada podría ser parcialmente responsable de los cambios en la función pulmonar inducida por virus, diversos estudios *in vitro* y con animales apoyan esta idea. En particular, los granulocitos aislados de asmáticos respondieron menos a un estímulo β -adrenérgico que aquellos aislados de sujetos normales, y la respuesta disminuyó aún más durante exacerbaciones causadas por infección viral. También se ha mostrado que existen similitudes estructurales entre los receptores de superficie celular para ciertos virus y los receptores β -adrenérgicos. Estas similitudes podrían explicar la interacción entre virus respiratorios y la función β -adrenérgica alterada^{21,22}.

El daño viral al epitelio de las vías respiratorias puede ocasionar broncoconstricción, al modificarse el metabolismo de la sustancia P, un neuropéptido que contribuye a regular el tono broncomotor (revisión por Stark y Busse). El trabajo en modelos animales ha mostrado que la destrucción del epitelio de las vías respiratorias por el virus de la influenza redujo la acción enzimática de la neprolisina, una endopeptidasa neutra que normalmente degrada a la sustancia P. Es posible que la destrucción epitelial y la pérdida de la endopeptidasa neutra, causadas por la infección viral, puedan provocar broncoconstricción e hiperreactividad,

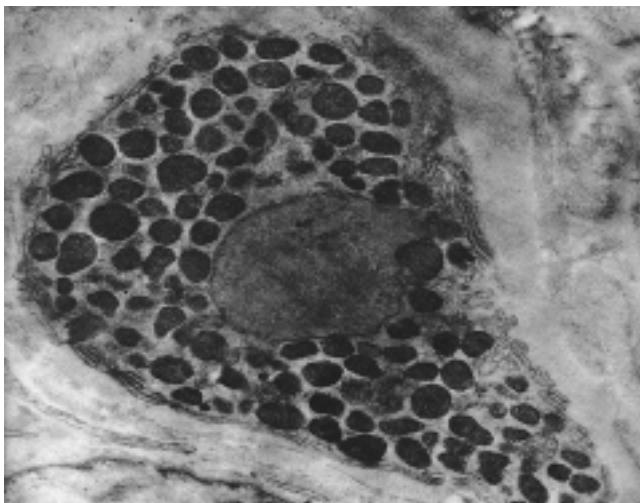


Figura 13. Corte ultrafino de un mastocito o célula cebada peribronquial. En el centro de la preparación se ve el núcleo y la membrana nuclear claramente distinguible. En el citoplasma se ven los gránulos ovoides y electrodensos que contienen histamina y leucotrienos diversos. La membrana celular tiene microvellosidades superficiales x12, 000.

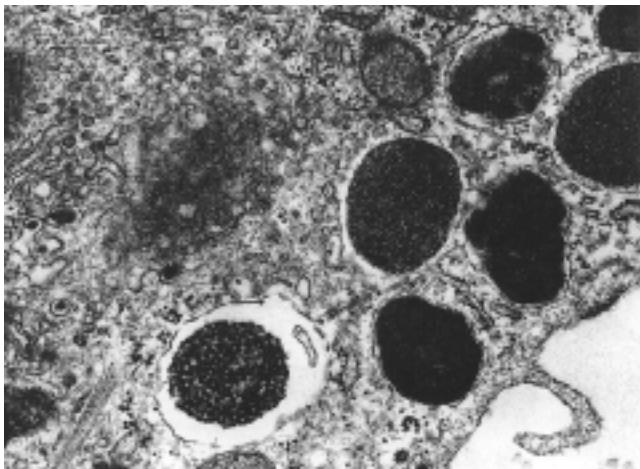


Figura 14. Corte ultrafino de una célula cebada peribronquial. A la izquierda se ven los microsáculos del aparato de Golgi, situados por encima del centriolo que aparece como mancha oscura de borde difuso. A la derecha hay siete gránulos electrodensos rodeados por una delgada y frágil membranilla, hay mitocondrias con crestas, retículo endoplásmico rugoso y una sola vellosidad superficial (abajo y a la derecha) x 50, 000.

debido a la actividad no vigilada de la sustancia P en las vías respiratorias. Aún no se sabe si se producen efectos similares en los humanos después de infecciones virales, pero este asunto merecería ser investigado a futuro²³.

La inflamación de vías respiratorias

La liberación de mediadores químicos broncoespásticos e inflamatorios en las vías respiratorias durante una infección viral puede dar lugar al estrechamiento de las vías aéreas. Como ocurre con la contracción del músculo liso bronquial, el estrechamiento se debe a una combinación de congestión vascular, infiltración celular de las paredes de las vías respiratorias, edema de mucosa y submucosa. Diversas células inflamatorias se encuentran implicadas en este proceso, y podrían haber sido atraídas al sitio mediante mensajeros químicos liberados por células dañadas por los virus. A su vez, las células reclutadas liberan otros mediadores que estimulan el estrechamiento de las vías respiratorias, así como un mayor reclutamiento celular. Aunque la infección se limite a las vías respiratorias supe-

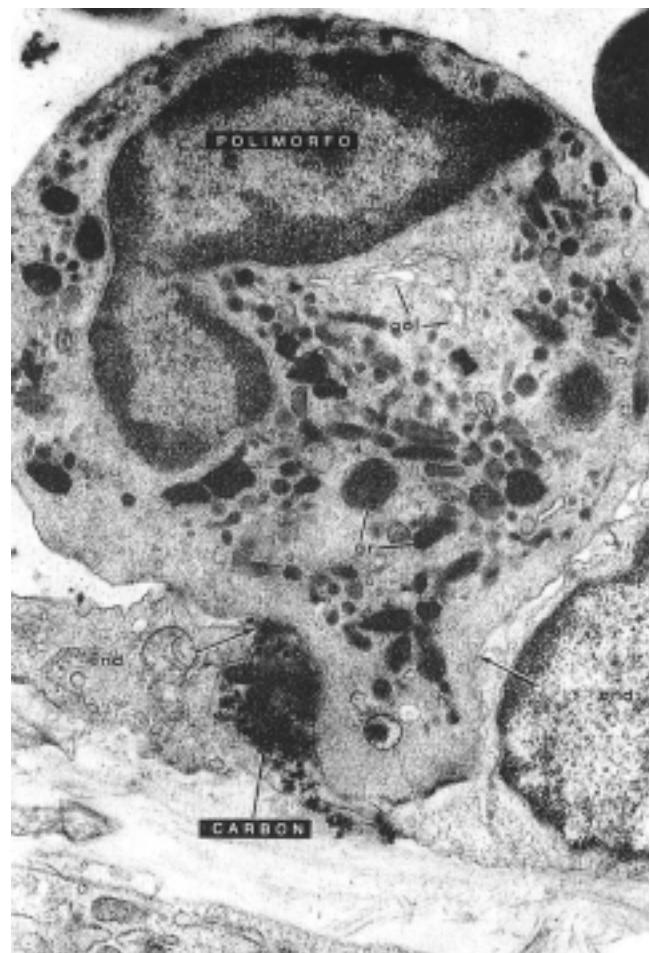


Figura 15. Microfotografía electrónica de una biopsia pulmonar con alveolitis por VRS. Se observa un polimorfonuclear neutrófilo (PMN) que migra entre dos células endoteliales (end). El núcleo está marcado arriba como "polimorfo", se distinguen los microsáculos del aparato de Golgi (gol) y los gránulos azuróficos (gr) específicos de este tipo de fagocito x23, 500.

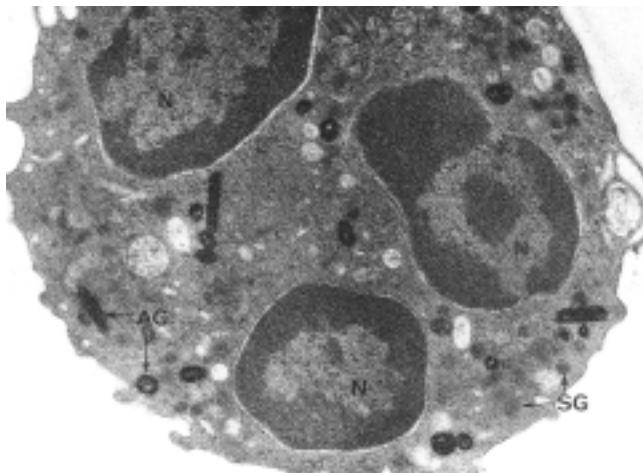


Figura 16. A mayor aumento se observa un PMN intraalveolar. Dentro del núcleo lobulado (N) y electrodenso se ven las fibras del ADN celular y, se distinguen los gránulos electrodensos y positivos a la reacción de peroxidasa (AG) que realmente son lisosomas cargados de enzimas digestivas, hay también otros gránulos específicos de tinción más clara, negativos a la peroxidasa (SG) x50, 000.

riores, los mediadores inflamatorios producidos localmente en la nariz pueden actuar sobre las vías inferiores para producir síntomas y signos de afección bronquiolar^{6,9}.

Las células de la respuesta inflamatoria

Los mastocitos podrían ser cruciales en este proceso, puesto que liberan tanto histamina como leucotrieno (LT) C. Se ha confirmado que la presencia de ambos mediadores se incrementa en secreciones respiratorias de lactantes con sibilancias de origen viral. Es más, los estudios realizados en animales han mostrado que las infecciones virales pueden ocasionar hiperplasia y actividad aumentada de mastocitos con hiperreactividad bronquial asociada²⁴⁻²⁶ (Figuras 13 y 14).

Los neutrófilos podrían desempeñar un papel importante en la hiperreactividad transitoria de las vías respiratorias observada después de infecciones virales, ya que tienen una participación central en la inflamación viral de estas vías. Se han encontrado cantidades notablemente aumentadas de neutrófilos en muestras de biopsias nasales de sujetos con IVRS por rinovirus. Los neutrófilos también fueron el tipo de célula inflamatoria predominante observado en secreciones bronquiales de niños con infección de vías respiratorias inferiores debida a VSR²⁷ (Figuras 15 y 16).

Se ha señalado también que los neutrófilos presentan aumento de adhesión a células epiteliales de las vías respiratorias infectadas con VSR o virus de parainfluenza. Finalmente, los neutrófilos liberan una serie de metabolitos de oxígeno tóxicos que dañan los tejidos de las vías respiratorias y podrían conducir a inflamación, obstrucción e hiperreactividad bronquiolar.

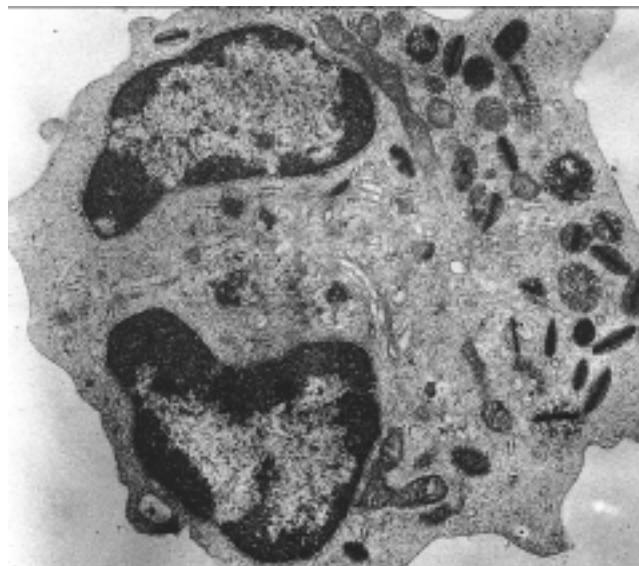


Figura 17. Corte de una microbiopsia bronquial obtenida de un lactante con sibilancias de origen viral. Se observa un eosinófilo con núcleo bilobulado, los microtúbulos del aparato de Golgi centrales. Los gránulos específicos de este leucocito llevan discos más oscuros característicos x23, 500.

Los eosinófilos liberan una gran cantidad de mediadores como el LTC y el factor activador de plaquetas, pero también descargan proteínas básicas como la proteína básica principal y la proteína catiónica eosinofílica que, son cilostáticas y citotóxicas para el epitelio respiratorio. La liberación de la proteína básica principal también podría aumentar la respuesta contráctil del músculo liso de las vías respiratorias. La infiltración eosinofílica es una característica notable del asma y también podría participar en las sibilancias de origen viral. Trabajos *in vitro* han mostrado que el VSR activa eosinófilos humanos, y un estudio que midió la concentración de proteína catiónica eosinofílica en secreciones nasofaringeas de lactantes encontró valores significativamente mayores en aquéllos con sibilancias inducidas por VSR, comparados con lactantes con IVRS sola. En contra de la tesis de la participación de estas células, un estudio reciente encontró pocos eosinófilos en el lavado bronquial de lactantes con bronquiolitis por VSR²⁸⁻³² (Figura 17).

Los macrófagos (Figura 18), abundan en las vías respiratorias y se piensa que los macrófagos alveolares constituyen la primera línea de defensa contra infecciones tanto virales como bacterianas. El mecanismo de la actividad antiviral podría deberse, en parte, a un efecto directo en la replicación viral o a la liberación de interferón y de otras citocinas. La infección de macrófagos alveolares por VSR conduce al incremento de la secreción del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés), así como de interleucinas IL-6 e IL-8^{33,34}.



Figura 18. Los macrófagos alveolares tienen núcleo lobulado grande (N), un aparato de Golgi muy desarrollado (G), cuerpos densos (DB) y mitocondrias abundantes (mit) hay cuerpos multivesiculares (MV) y pequeñas vesículas pinocíticas (pv) x25, 000.

Se ha encontrado que los linfocitos T (Figuras 19 y 20), desempeñan un papel importante en la patogenia del asma, tanto en adultos como en niños, particularmente en términos de inmunorregulación y producción de citocinas. Han sido identificados dos tipos de células T cooperadoras (Th, por sus siglas en inglés) definidas por sus patrones de secreción de citocinas. Las células Th1 secretan IL-2, interferón gamma y linfotoxina, mientras que las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-10, y existen otras citocinas secretadas por ambos tipos celulares (revisión por Mosmann). Varias características de la respuesta asmática alérgica son mediadas por citocinas Th2, en particular las relacionadas con la producción de IgE y la actividad de eosinófilos y mastocitos. Aunque la respuesta Th1 es la que se asocia clásicamente con la inmunidad antiviral, la proteína G del VSR estimula en general una respuesta de tipo Th2, que podría explicar parte de la sintomatología de vías respiratorias inferiores causada por VSR³⁵⁻³⁸.

Los *basófilos* podrían participar en la patogenia de las sibilancias de origen viral, aunque esto aún no se establece

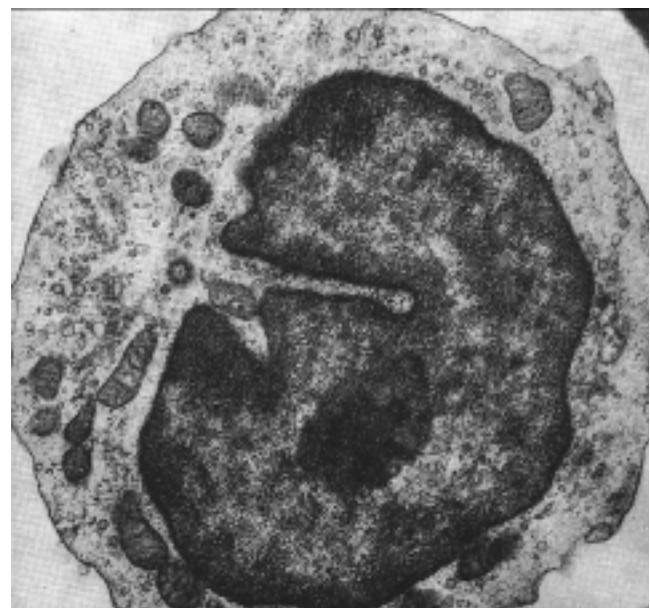


Figura 19. Linfocito T pequeño del conducto torácico, el núcleo lleva muesca profunda y debajo de ella está el nucléolo más electrodenso. A la izquierda se ve el aparato microtubular de Golgi y algunas mitocondrias con crestas x25, 000.

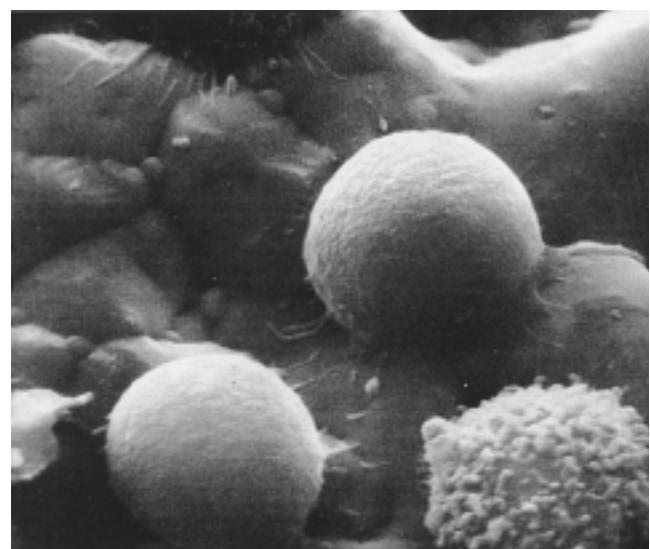


Figura 20. Células obtenidas de un nodo linfático mediastinal. Las dos más redondas de superficie lisa son linfocitos T y la célula de superficie vellosa (abajo-derecha) es un linfocito B formador de inmunoglobulinas (Ig). Microscopía de barrido (centelleo), fijación con glutaraldehído y tetraóxido de osmio x14, 000.

por completo. Sin embargo, la liberación de histamina dependiente de IgE aumenta después de la incubación de basófilos humanos con diversos virus respiratorios. Este incremento en la liberación de histamina también se presentó cuando los basófilos fueron incubados con interferón, un producto de células infectadas por virus, en vez de hacerlo con el mismo virus. Si estos hallazgos *in vitro* se aplican a las vías respiratorias humanas durante una infección natural, entonces la migración de basófilos, seguida de la liberación aumentada del mediador, podría explicar parte de la broncoconstricción observada en bronquiolitis aguda^{39,40}.

Los mediadores de la inflamación

La producción de mediadores inflamatorios muy bien podría ser la clave de las sibilancias de origen viral, aunque es improbable que un solo mediador sea el responsable principal. Vale la pena revisar brevemente los mediadores más importantes que han sido implicados hasta la fecha, pero debe enfatizarse que el encontrar concentraciones altas de un mediador particular durante episodios de sibilancias de origen viral no implica necesariamente una causa, sino solamente asociación³⁰.

Histamina. Se ha encontrado concentraciones aumentadas de esta sustancia en las secreciones nasofaríngeas de lactantes con infección por VSR y en secreciones bronquiales de animales infectados con el virus de parainfluenza. Las concentraciones de histamina en plasma, así como su producción local, se han encontrado incrementadas en lactantes con bronquiolitis por VSR. No obstante, la falta de éxito terapéutico con antihistamínicos deben poner en duda la importancia de estos hallazgos^{41,42}.

Productos de la lipoxygenasa. Los leucotrienos (LT) de cisteínilo constituyen un grupo de mediadores inflamatorios lipídicos derivados del ácido araquidónico, a través de la vía de la 5-lipoxygenasa^{43,44}. Son liberados por todas las células inflamatorias primarias que participan en la inflamación pulmonar, así como por células pulmonares endoteliales y epiteliales. El LTC4 y el LTD4 son los compuestos más activos y constituyen broncoconstrictores poderosos que, afectan tanto a vías respiratorias pequeñas como grandes, también se ha mostrado que los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular y la producción de moco. Ha sido probado que ciertos virus respiratorios (VSR, parainfluenza 3 e influenza A), inducen la liberación de LTC4 hacia las secreciones nasofaríngeas⁴⁵. La liberación de LTC4 aumentó en particular durante la infección por VSR y fue detectado más frecuentemente y en mayores concentraciones en lactantes que desarrollaron bronquiolitis con sibilancias que, en los que presentaban síntomas únicamente en vías respiratorias superiores⁴⁶. El tratamiento de la bronquiolitis por VSR con ribavirina, condujo a un decremento en las concentraciones de leucotrieno, en las secreciones nasofaríngeas durante la primera semana, en contraste con lactantes que recibieron sólo agonistas adrenérgicos β. Un estudio más

reciente, en el que se media la producción sistémica de leucotrieno, no mostró ninguna alteración en las concentraciones urinarias de LTE4 durante episodios agudos de sibilancias de origen viral en lactantes⁴⁷. La gran cantidad de estudios sobre leucotrienos, particularmente en adultos, parece indicar que sí desempeñan un papel importante en sibilancias. Será interesante observar si los antagonistas de leucotrienos, tienen un efecto terapéutico efectivo en las sibilancias de los lactantes⁴⁸⁻⁵⁰.

Los *productos de la ciclooxygenasa* del ácido araquidónico incluyen a las prostaglandinas y al tromboxano. Las prostaglandinas D² y F^{2α} son broncoconstrictores potentes. Se ha mostrado un aumento en las concentraciones plasmáticas del metabolito primario de la PGF^{2α} en lactantes con bronquiolitis por VSR; más aún, aquellos con sibilancias recurrentes después de la infección tuvieron los valores iniciales más altos. Se ha comprobado también que los complejos de anticuerpos contra VSR causan aumento en la liberación de tromboxano, otro broncoconstrictor, por neutrófilos. Por otro lado, la prostaglandina E, parece tener un efecto inhibidor y podría proteger a las vías respiratorias de la broncoconstricción. Se sugiere que el daño viral del epitelio puede dar como resultado la pérdida de estas prostaglandinas protectoras^{50,51}.

El *factor activador de plaquetas (FAP)*, liberado por los macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, puede inducir una respuesta inflamatoria sostenida en las vías respiratorias, similar a la encontrada en una infección viral. El factor activador de plaquetas también estimula la producción de moco, altera la depuración mucociliar y estimula la permeabilidad microvascular pulmonar⁵². Estudios *in vitro* con fagocitos mononucleares han mostrado que el VSR causa un estímulo sostenido de la síntesis de factor activador de plaquetas que ocurre paralelamente a la replicación viral y se ha sugerido que la producción del factor activador de plaquetas podría tener un papel crucial en la respuesta inflamatoria al VSR, aunque en gran medida la evidencia es aún circunstancial⁵³.

Complemento. Se ha mostrado que las anafilotoxinas C3a y C5a inducen broncoconstricción, así como la liberación de histamina, prostaglandinas y leucotrienos, la C5a también es un factor quimiotáctico para diversas células inflamatorias. La importancia de esto es que han sido encontrados aumentos tanto de C3a como de C5a en las vías respiratorias superiores durante la infección por influenza A⁵⁴; es más, ha sido comprobado que las células infectadas por VSR activan al complemento, el cual incrementa la adherencia de los neutrófilos a las células infectadas y aumenta la citotoxicidad mediada por neutrófilos⁵⁵.

Quininas. La bradiquinina y otras quininas relacionadas son péptidos vasoactivos potentes que pueden causar broncoconstricción. Los estudios con rinovirus han mostrado una asociación íntima entre síntomas de un resfriado y las concentraciones elevadas de bradiquinina y

lisilbradiquinina en secreciones nasales⁵⁶. Una infección similar del epitelio bronquial por rinovirus podría provocar la liberación de estas quininas que serían responsables de síntomas de tos y sibilancias, con aumento de la hiperreactividad bronquial¹⁴.

Las *citocinas* son proteínas señalizadoras estructurales, secretadas por células efectoras específicas y que tienen la capacidad de modificar el comportamiento de otras células adyacentes. Existen muchas citocinas diferentes y continuamente son reconocidas y clasificadas otras nuevas. Interactúan a través de una red compleja e influyen en las respuestas inflamatoria e inmune, de modo que los efectos de las combinaciones de citocinas no siempre pueden ser pronosticadas con base en el conocimiento de la acción de citocinas individuales. Muchas citocinas participan en la inflamación de vías respiratorias que se presenta en el asma, principalmente debido a su influencia en la actividad de eosinófilos y en la síntesis de IgE. Ciertas citocinas también podrían encontrarse involucradas en las sibilancias de origen viral, aunque se tienen menos pruebas directas. Éstas incluyen a la IL-2, IL-6, IL-8 e IL-11. A continuación, son analizadas en detalle otras dos citocinas, dada la probabilidad de que desempeñen un papel importante⁵⁷⁻⁶².

Factor de necrosis tumoral-α. Los virus son capaces de aumentar la producción del TNF-α y, los estudios en animales han probado que el TNF-α puede tener efectos indeseables en la función pulmonar (revisión por Kips y colaboradores). El TNF-α también induce la transferencia de células inflamatorias hacia los tejidos debido, especialmente, a su capacidad para incrementar la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales. Trabajos recientes han mostrado un aumento significativo en las concentraciones nasales de TNF-α en lactantes durante episodios agudos de sibilancias relacionados con infecciones de vías respiratorias. Esto se asoció particularmente con la presencia de VSR⁶³.

Como ya se mencionó, el *interferón* aumenta la liberación de histamina mediada por IgE después de la exposición a diversos virus respiratorios. La interacción entre el interferón y la infección por VSR es interesante. Ha sido probado que el VSR es muy sensible tanto al interferón alfa como al gamma, los cuales inhiben su proliferación. Sin embargo, estudios *in vitro* y clínicos han mostrado que la producción de interferón parece ser suprimida por el VSR, aunque ésta puede regresar al estado normal en la fase de recuperación. El efecto podría ser específico del virus, puesto que las titulaciones nasales de interferón fueron detectadas con menos frecuencia y en concentraciones menores en niños con VSR, comparados con aquéllos infectados con influenza o parainfluenza. También ha sido comprobado que un pequeño grupo de lactantes con sibilancias y IVRS recurrentes, fueron consistentemente incapaces de producir interferón alfa durante los episodios agudos, aunque la producción de esta sustancia no afectó la gravedad ni la evolución de la enfermedad⁶⁴⁻⁶⁷.

Moléculas de citoadhesión

Las moléculas de adhesión intercelular son receptores localizados sobre el endotelio vascular y el epitelio de las vías respiratorias y sus ligandos correspondientes se encuentran en leucocitos circulantes y en otras células. La expresión endotelial de moléculas de adhesión en el sitio de la inflamación media la respuesta inmune celular⁶⁸. Se ha mostrado que la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés) actúa como receptor de neutrófilos y eosinófilos sobre células epiteliales de vías respiratorias y provoca hiperreactividad bronquial inducida por antígeno^{69,70}. Diversos investigadores han encontrado recientemente que la mayoría de los rinovirus se adhieren a la superficie de células mediante el receptor ICAM-1⁷¹. Si la infección por rinovirus conduce a un aumento de la expresión de ICAM-1 en las vías respiratorias inferiores, esto podría explicar la inducción por rinovirus del reclutamiento de neutrófilos, la hiperreactividad y las sibilancias. Los trabajos *in vitro* también mostraron que las células humanas bronquiales y nasales epiteliales, infectadas con VSR o virus de parainfluenza, expresaban concentraciones aumentadas de ICAM-1, lo que condujo a tener niveles incrementados de adhesión de eosinófilos y neutrófilos^{72,73}. El hecho de que la expresión de ICAM-1 sea aumentada por varias citocinas ofrece mayores evidencias de que esta molécula podría desempeñar un papel en la modificación de la inflamación de las vías respiratorias. Conforme aumenten los conocimientos sobre las moléculas de adhesión, es probable que se encuentre que tienen una función en la patogenia de la inflamación de las vías respiratorias y en las sibilancias⁹ (Figuras 21 y 22).

¿POR QUÉ CIERTOS LACTANTES PRESENTAN SIBILANCIAS?

Factores de riesgo del hospedero

La capacidad de respuesta antiviral define la susceptibilidad a una infección viral sintomática y es una de las variables que determinan la predisposición a la presencia de sibilancias. Diversos factores tanto endógenos como exógenos, colocan a ciertos lactantes en mayor riesgo de desarrollar sibilancias de origen viral. Sin embargo, 20% de los niños de tres años de edad con sibilancias no presentó ninguno de los principales factores de riesgo reconocidos, de tal manera que, deben existir otros factores inherentes que aún se desconocen¹³.

Edad y sexo. Las sibilancias de origen viral son más comunes en lactantes. Las sibilancias graves no son comunes antes de los dos meses de edad y existe una disminución pronunciada de la incidencia alrededor de los dos años. Esto se debe principalmente a factores inmunológicos, aunque el tamaño de las vías respiratorias también podría ser importante. Las sibilancias debidas a VSR, parainfluenza 1 y 3 y adenovirus (pero no rinovirus) son mucho más frecuentes en el sexo masculino. Esto puede estar relacionado con diferencias en la función pulmonar y con el diámetro relativo de las vías respiratorias⁷⁴.

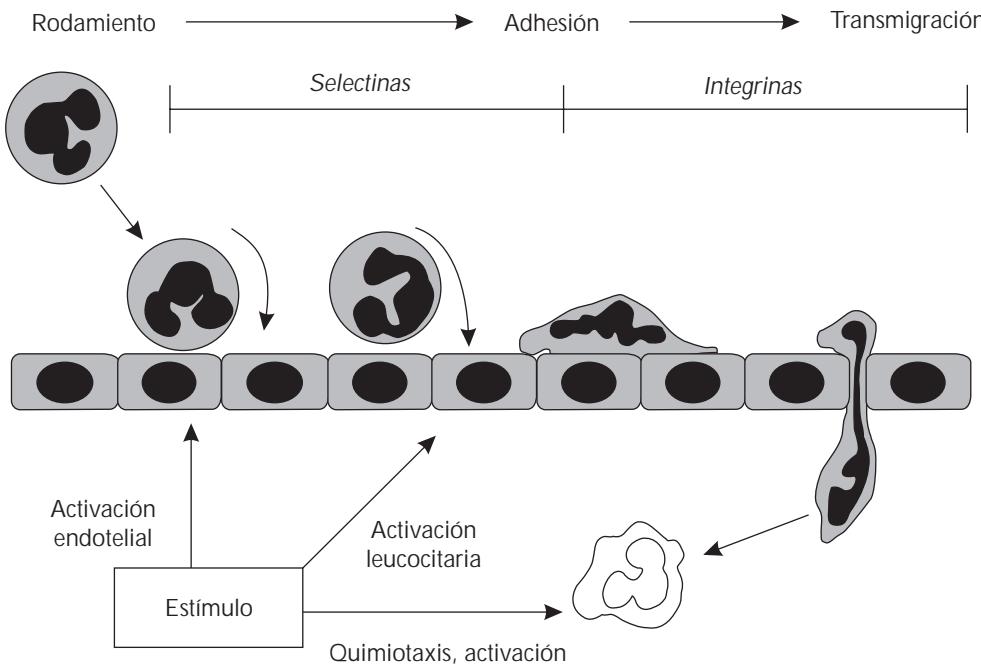


Figura 21. Los antígenos virales estimulan la activación del endotelio capilar, y facilitan la migración de los leucocitos sanguíneos hacia el tejido bronquiolar dañado, en tres fases: rodamiento, adhesión y trasmigración mediadas por las moléculas de citoadhesión superficial (selectinas e integrinas).

Factores socioeconómicos. El riesgo de padecer enfermedad grave por VSR es mucho mayor en lactantes de familias de bajos recursos, y la causa más probable se relaciona con condiciones de vida en hacinamiento y con familias numerosas. La presencia de hermanos mayores aumenta el riesgo de bronquiolitis, en la mayoría de los casos, por la introducción de virus al hogar que el hermano mayor ha contraído en la guardería o escuela. Por razones similares, existe mayor riesgo de contraer enfermedad de vías respiratorias inferiores, con sibilancias, entre niños que asisten a centros de atención diurna. Sin embargo, el cuidado diurno tiene un efecto protector si la madre es una fumadora asidua, más de una cajetilla de cigarrillos al día⁷⁵.

Tabaquismo pasivo. La exposición al humo del cigarro incrementa cuatro veces el riesgo de sufrir bronquiolitis y tres veces el riesgo de contraer cualquier enfermedad de las vías respiratorias inferiores. Estas enfermedades también se contraen a edad menor⁷⁵. El riesgo se relaciona con tabaquismo materno más que paterno y podría deberse, en parte, al mayor tiempo que las madres suelen pasar con sus hijos. No obstante, estudios preliminares también han sugerido que ocurren alteraciones en los pulmones durante el desarrollo del feto debido a que las madres fuman durante el embarazo, lo que da como resultado una disminución de la función pulmonar al momento del nacimiento y una reactividad alterada de las vías respiratorias en las primeras 10 semanas de vida⁷⁶. La Figura 23 muestra los factores de riesgos biológicos, económicos y socioculturales que influyen sobre la respuesta inmunoalérgica del aparato respiratorio.

Alimentación al seno materno. Ésta parece conferir un cierto grado de protección contra enfermedades

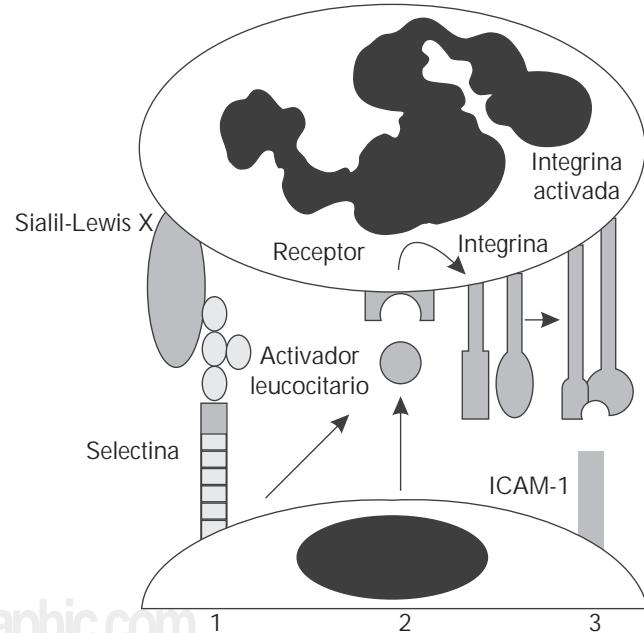


Figura 22. Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) poseen en su superficie un ligando químico (sialil-lewisina) que les permite “reconocer” y adherirse sobre el endotelio a través de una selectina (1), se produce así la activación e incremento de la fijación intersuperficial por efecto de la integrina (2) y la trasmigración se facilita por otra integrina ICAM (3).

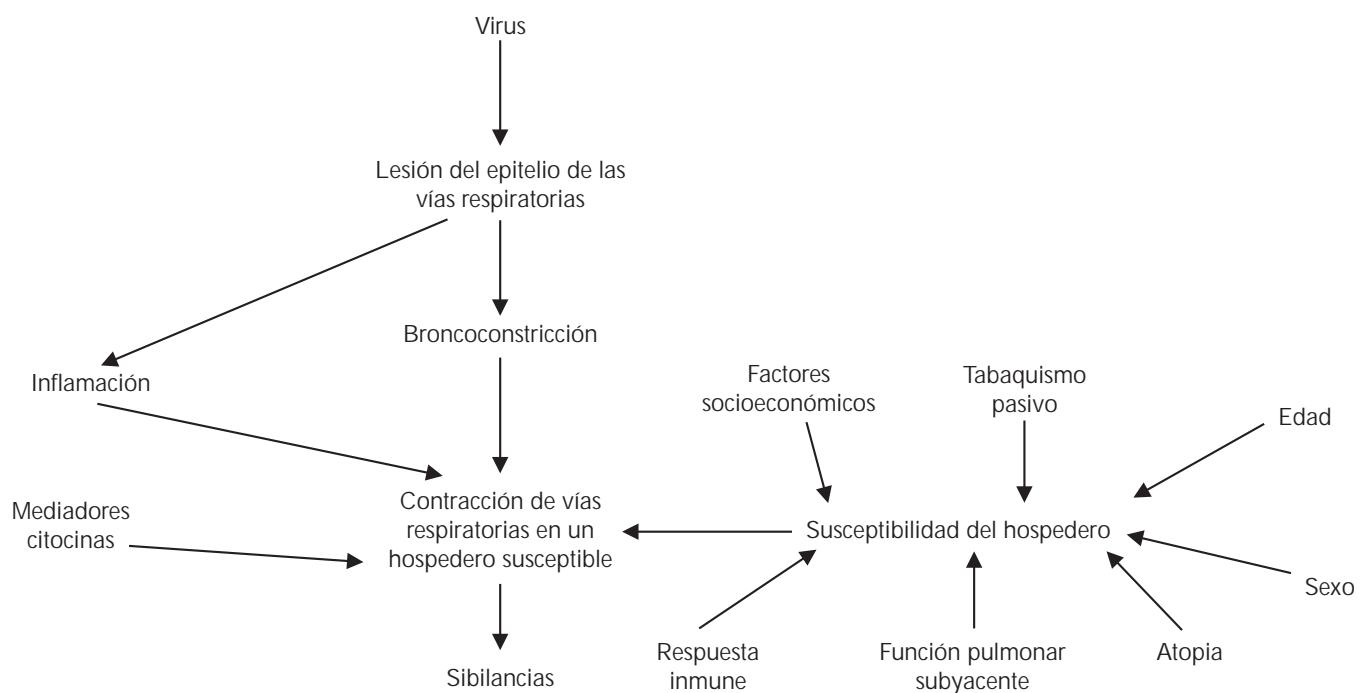


Figura 23. Asociación multifactorial entre virus respiratorios y sibilancias.

en las vías respiratorias inferiores con sibilancias, y en particular por VSR, aunque el papel esencial de la alimentación al seno materno no es la prevención de infecciones, sino la reducción de la gravedad de la enfermedad⁷⁷. Se ha detectado en el calostro una actividad neutralizante contra VSR que se debe, en gran medida, a la presencia de IgA secretora. La respuesta linfoproliferativa específica al VSR puede ser suprimida en infantes alimentados al seno materno, lo cual podría explicar por qué éstos son afectados con menor gravedad. A su vez, esta protección puede deberse al interferón alfa del suero que se le ha encontrado más frecuentemente y en mayores concentraciones en los infantes alimentados al seno materno, asociado a la supresión de la respuesta linfoproliferativa al VSR⁷⁸⁻⁸⁰.

Atopia. Los estudios que han analizado la asociación entre las sibilancias de origen viral y la atopia proporcionan resultados contradictorios⁸¹. Esto se debe, en parte, a las dificultades para definir y diagnosticar la atopia en pacientes muy jóvenes. Sin embargo, se ha mostrado que el riesgo de desarrollar una enfermedad sibilante en el primer año de vida estuvo inversamente relacionada con las concentraciones de IgE en sangre del cordón umbilical⁸². No se encontró ninguna correlación en el segundo año, y para el tercer año de vida la relación se había invertido, de modo que el riesgo estaba directamente relacionado con las concentraciones de IgE⁸³. De manera que, aunque la atopia podría tener algún efecto sobre sibilancias de origen viral, es improbable que tenga una participación importante en lactantes pequeños. Resulta

interesante que en la actualidad esté surgiendo la noción de que las infecciones respiratorias virales tempranas podrían desempeñar, en realidad, un papel protector contra el desarrollo de atopia más adelante en la vida⁸⁴.

Factores pulmonares. La importancia de la función pulmonar en línea de base, como factor de riesgo para sibilancias, fue mostrada en un estudio que midió la función pulmonar en lactantes antes de que hubieran contraído cualquier enfermedad de vías respiratorias inferiores⁸⁵. Los lactantes con permeabilidad disminuida de las vías respiratorias tuvieron un riesgo tres a seis veces mayor de padecer sibilancias en el primer año de vida. Más aún, el riesgo de sibilancias todavía se encontraba presente en el tercer año de seguimiento⁸⁶. Tal parece que las vías respiratorias más estrechas o más pequeñas podrían tener mayor probabilidad de obstruirse cuando están infectadas, lo que conduciría a sibilancias e hiperinflación. El daño pulmonar temprano también aumenta el riesgo de padecer enfermedad de vías respiratorias inferiores y sibilancias. Los lactantes prematuros tienen mayor riesgo de padecer sibilancias, en particular si requirieron ventilación mecánica, y los lactantes con displasia broncopulmonar están en riesgo grave de desarrollar bronquiolitis que ponga en peligro su vida⁸⁷. Como en estos casos, algunos lactantes muestran una reactividad incrementada de las vías respiratorias, aunque su papel en la enfermedad de vías respiratorias inferiores con sibilancias no está claro. No obstante, parecería que la hiperreactividad bronquial subyacente no es un factor importante en las sibilancias del lactante⁸⁸.

Alteraciones en la respuesta inmune contra virus

Hay evidencias crecientes de que algunos lactantes tienen una respuesta inmune inmadura o anormal contra algunos virus respiratorios y particularmente contra el VSR. Una falta de regulación inmune podría conducir a un aumento de infecciones, pero no está claro si los lactantes con sibilancias son más susceptibles de contraer resfriados o si los resfriados son simplemente más manifiestos en estos niños, debido a síntomas adicionales de tos y sibilancias, sin embargo, es probable que operen ambos factores. En un estudio fue encontrada una mayor incidencia de infección viral en niños asmáticos, comparados con sus hermanos no asmáticos, debido principalmente a un aumento de rinovirus⁸⁹. No obstante, otro estudio mostró que los niños asmáticos con rinovirus tienen una incidencia más alta de síntomas que niños sin esta condición⁹⁰. La falta de regulación inmune también podría significar que el microorganismo tiene mayor efecto en el hospedero. Si la defensa está alterada, el virus podría causar más daño, y esto es cierto en particular en estados inmunodeficientes. Por ejemplo, los niños con tratamientos citotóxicos o inmunosupresores pueden desarrollar infecciones graves, frecuentemente fatales con virus de sarampión, varicela, VSR, influenza y parainfluenza. De igual manera, una respuesta inmune exagerada o demasiado vigorosa podría ser perjudicial para el hospedero⁹.

Inmunidad celular

La inmunidad celular (IC) o mediada por células principalmente linfocitos T, es importante en la defensa antiviral, pero existen pruebas de que también podría contribuir al proceso patológico.

Efecto protector de la IC. Los niños con IC alterada muestran una excreción prolongada de VSR (de 40 a 112 días), comparada con la media común de siete días⁹¹. Estos niños también desarrollan neumonía por VSR a una edad en la que más bien es infrecuente (mayores de tres años). Aunque un estudio prospectivo de 10 años no encontró ningún indicio de que la IC contribuyera significativamente al desenlace de la infección por VSR⁹², se ha mostrado una actividad citotóxica específica contra el virus en lactantes con infección aguda por VSR que, generalmente dura una semana⁹³. La actividad fue dependiente de la edad, y la respuesta se encontró en 65% de los pacientes con 6 a 24 meses de edad, pero en sólo 35 a 38% de quienes tenían cinco meses de edad o menos. Esto podría explicar la gravedad de la enfermedad en el grupo de menor edad⁹⁴. La razón de la respuesta de IC relativamente mala en los pequeños podría ser su inmadurez inmunológica, pero resulta más probable que la intensidad de la respuesta observada en niños mayores sea un reflejo de una infección previa por VSR. Esta respuesta aumentada podría mostrar simplemente efectos de reforzamiento secundarios al estímulo de la memoria celular. Otra posibilidad es que la respuesta de IC en niños menores de seis meses sea inhibida por concentraciones elevadas de

anticuerpo contra VSR preexistente, proveniente de la madre (inmunidad pasiva).

Efecto patológico de la IC. Los estudios sobre la relación entre la respuesta celular contra el VSR y la edad no han producido hallazgos consistentes. Con el uso de una metodología diferente a la aplicada en el estudio de Chiba y colaboradores⁹⁴, otros investigadores encontraron una importante respuesta de IC en 78% de los lactantes menores de seis meses, comparados con un 46% de quienes eran mayores a esa edad⁹⁵. La mayor intensidad en la respuesta de IC en el grupo de edad afectado más gravemente por el VSR indicaría que la IC está involucrada en la patogenia del VSR. Como en este caso, las respuestas celulares exageradas se asociaron con enfermedad pulmonar grave en lactantes que presentaban infección natural por VSR y que habían sido inmunizados previamente con vacuna contra VSR⁹⁶. También se ha mostrado que los lactantes que desarrollaron una IC específica del VSR en unos cuantos días de infección tuvieron una enfermedad clínica caracterizada por broncoespasmo, mientras que la IC se desarrolló más gradualmente en quienes presentaron una enfermedad de vías respiratorias superiores o neumonía. Además, los lactantes con un alto grado de actividad de IC específica a VSR durante el período de tres a nueve semanas después del inicio de la infección, fueron más propensos a las sibilancias durante los siguientes seis meses. Al parecer, aunque una respuesta incrementada de células T es necesaria para eliminar al virus, el daño a las vías respiratorias ocurre conforme dicho virus es erradicado. La IC contribuye a la defensa del hospedero contra el VSR al mismo tiempo que estimula el proceso patológico^{9,19,97}.

Inmunidad humoral

El sistema inmune humoral desempeña un papel importante contra los virus respiratorios, lo cual se confirma mediante el efecto benéfico en la incidencia y gravedad de la bronquiolitis por VSR en niños que reciben inmunglobulina en forma profiláctica contra VSR⁹⁸.

Efecto de la edad. De manera similar al caso de la respuesta de IC, la edad tiene un efecto importante en la inmunidad humoral. Los lactantes menores de seis a ocho meses presentan una respuesta insuficiente de anticuerpos contra la infección por VSR, comparados con lactantes mayores, y con frecuencia existe un defecto para desarrollar una respuesta de IgA secretora protectora o una respuesta de IgG neutralizante⁹⁹. En particular, el efecto de la edad se manifiesta principalmente en la respuesta del hospedero a la glucoproteína F (de fusión) de superficie del VSR. Se piensa que esta mala respuesta de anticuerpos se debe a la inmadurez del sistema inmune, pero mientras esto podría explicar la distribución general de la enfermedad por edades, no justifica las diferencias en la gravedad de la enfermedad que se observa entre individuos de la misma edad.

Anticuerpos maternos. La presencia de anticuerpos maternos adquiridos pasivamente en el suero de los lac-

tantes más pequeños podría tener un efecto inmunosupresor en el desarrollo de la respuesta inmune propia del lactante, aunque la respuesta contra la glucoproteína G del VSR es la que se ve afectada principalmente por anticuerpos maternos¹⁰⁰. Hay evidencias contradictorias acerca de si estos anticuerpos maternos son perjudiciales o benéficos. Se ha propuesto la hipótesis de que debido a la falta de IgA secretora específica durante el reto inicial del VSR, la IgG materna podría difundirse hacia la luz de las vías respiratorias del lactante y formar complejos inmunes¹⁰¹.

Ha sido mostrado que la fagocitosis de estos complejos inmunes VSR: IgG estimulan la liberación de mediadores inflamatorios por neutrófilos, lo cual podría contribuir al proceso patológico¹⁰². Por el contrario, existen pruebas de que los anticuerpos maternos tienen un papel protector. La infección por VSR es más común antes de los seis meses de edad, cuando las titulaciones de estos anticuerpos son más altas. Igualmente, los lactantes con las titulaciones más elevadas de IgG específica contra VSR, adquirida a través de la placenta, tienden a desarrollar neumonías por VSR menos graves y tienen significativamente menos infecciones que los que presentan titulaciones menores¹⁰³.

Subclases de IgG en suero. Existen reportes sobre diferentes anomalías de subclases de IgG asociadas con sibilancias en lactantes, aunque la importancia de estas asociaciones aún no está clara. Un estudio encontró que las concentraciones de IgG eran significativamente menores en los lactantes con bronquiolitis que, en los controles sanos pareados por edad¹⁰⁴. Las otras subclases de IgG¹ no difirieron entre los dos grupos, pero 23% de los lactantes con sibilancias tuvieron deficiencia de IgG¹. Se consideró que las concentraciones bajas de IgG¹ podrían tornar a los lactantes más susceptibles a la infección por VSR, puesto que la IgG1 y la IgG3 son los isótipos predominantes producidos contra el VSR en niños menores de dos años. Sin embargo, un estudio reciente en 86 lactantes (promedio de edad de dos meses) con bronquiolitis por VSR mostró que todos los lactantes tenían concentraciones normales de subclases y no hubo ninguna relación entre la gravedad de la infección por VSR y las concentraciones de inmunoglobulinas o las concentraciones de subclases de IgG¹⁰⁵.

Además de las diversas combinaciones de deficiencias de subclases, hay reportes de aumento de IgG4 asociado con atopía y sibilancias¹⁰⁶. El papel de la IgG4 no está claro. Se ha propuesto que actúa como un anticuerpo reológico sobre la superficie de mastocitos, pero también se ha discutido que sirve como anticuerpo bloqueador o regulador. Un estudio mostró que las concentraciones en suero de IgG4 específica contra el virus fueron significativamente mayores en lactantes con sibilancias y que tenían VSR que, quienes tenían sólo síntomas en vías respiratorias superiores, aunque no resultó claro si la IgG4 contribuía a la intensidad de las sibilancias¹⁰⁷.

Inmunidad de las mucosas

Las infecciones virales respiratorias comunes tienen acceso al hospedero a través de las vías respiratorias y, algunas logran progresar en sentido distal hacia el parénquima del pulmón. Es por esta razón que la inmunidad de las mucosas desempeña un papel tan importante en la lucha contra estos virus, puesto que constituye la primera línea de defensa del hospedero.

Producción local de IgA. La IgA es la inmunoglobulina predominante en las secreciones respiratorias, donde se encuentra en su forma dimérica, conocida como IgA secretora (IgA). Las concentraciones nasales de IgA pueden determinar la susceptibilidad a infecciones respiratorias. Se ha mostrado que los lactantes que presentan una mejor respuesta nasal de IgA no específica tienen menos infecciones respiratorias, aunque la frecuencia de la infección no se asocia con las concentraciones basales de IgA nasal¹⁰⁸. No obstante, un estudio reciente comprobó que los lactantes con sibilancias presentan una respuesta normal de IgA nasal contra la infección viral, en comparación con sus hermanos que no padecen sibilancias y que tienen IVRS no complicadas¹⁰⁹.

Producción local de IgE. Welliver y sus colegas relacionaron a la IgE con la patogenia de las sibilancias de origen viral (revisión por Stark y Busse cita¹⁰). Encontraron titulaciones significativamente mayores de IgE específica contra VSR en secreciones nasofaríngeas de pacientes con sibilancias, en comparación con los que tenían infección por VSR sin sibilancias. Resultados similares fueron encontrados en infección por parainfluenza. Se observó que la respuesta original de IgE específica pronosticaba sibilancias, tanto a los cuatro como a los siete a ocho años de seguimiento¹¹⁰. Este trabajo sólo comprueba una asociación entre la producción de IgE contra VSR y las sibilancias, aunque es posible que el anticuerpo IgE específico contra el virus se une al mastocito e interactúe con un antígeno viral, lo que conduciría a la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios que causarían el estrechamiento de las vías respiratorias. El mediador broncoconstrictor LTC4, detectado en las secreciones nasofaríngeas de lactantes con bronquiolitis por VSR, fue correlacionado positivamente con títulos de IgE contra VSR²⁵.

La razón por la cual ciertos niños son propensos a presentar una respuesta hiperactiva de IgE podría estar relacionada con anomalías en los mecanismos reguladores de células T. Welliver y colaboradores, mostraron que existía una cantidad reducida de células positivas para el antígeno OKT8 (linfocitos T supresores/citotóxicos que, de acuerdo con la nomenclatura actual, son CD8) durante la convalecencia de pacientes que padecieron sibilancias y que tenían VSR, comparados con los que sólo presentaron enfermedad de vías respiratorias superiores¹¹¹. También hubo una correlación inversa entre IgE y VSR en secreciones nasofaríngeas y en células positivas para CD8 en sangre periférica. El estudio de Welliver y colaboradores, sugiere que entre estas células podrían existir algunas

que son responsables de suprimir la producción de IgE. Se desconoce si esta regulación anormal de IgE es inducida por el virus o es constitucional. Los factores del hospedero que regulan la respuesta de los linfocitos T al VSR podrían ser fundamentales en la determinación del desenlace clínico de la infección por VSR^{9,19}.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La asociación entre virus y sibilancias es multifactorial, como lo es la predisposición subyacente a las sibilancias. Está claro que la interacción entre el sistema inmune y el desarrollo de inflamación es extremadamente compleja. El trabajo futuro es la biología molecular, en particular sobre la genética y la regulación de la producción de citocinas que, podrían establecer si ciertos niños tienen predisposición a una inflamación bronquial excesiva. Los avances en la detección viral resultarán útiles, y un mayor progreso en el estudio de la inmunología de las mucosas podría revelar una deficiencia sutil en la manera como los lactantes con sibilancias responden a los virus respiratorios. Se continúa avanzando a partir de estudios de lavados y biopsias bronquiales en el asma del adulto, pero deben tenerse precauciones puesto que muchos de los hallazgos podrían resultar inaplicables a las sibilancias de los lactantes. Nuestra comprensión continuará ampliándose mediante la investigación epidemiológica, en particular con el estudio a largo plazo que se está realizando en Tucson. A pesar de las dificultades metodológicas, puede obtenerse una visión valiosa a partir de estudios de la función pulmonar en lactantes, y el valor de los estudios clínicos tampoco debe pasarse por alto. Finalmente, un taller internacional recorrió un largo camino hacia la definición de muchas de las preguntas relacionadas con las sibilancias en lactantes que, en la actualidad necesitan ser contestadas^{112,113}.

El VSR y los virus parainfluenza son patógenos respiratorios principalmente de los lactantes y preescolares, pero se ha reconocido que tales infecciones pudieran ser causa de problemas crónicos, y las reinfecciones suelen ser más manifiestas en los viejos y las personas inmunodeficientes, aunque los sujetos reinfecados sanos y jóvenes requieren también de atención médica y, frecuentemente pasan sin ser reconocida su etiología y, de este modo, se propaga a las personas de riesgo alto^{114,115}.

Las sibilancias que se auscultan como especie de silbidos traducen la obstrucción inflamatoria bronquiolar y se presentan comúnmente en el 75-85% de los niños de dos a cinco años, pero su etiología multifactorial se ha ligado con la historia familiar, el tabaquismo pasivo, la exposición al polvo casero y otros contaminantes ambientales, el habitamiento y el cuidado de niños en las guarderías y estancias infantiles, circunstancias que favorecen el contagio viral. Los virus patogénicos citados actúan como disparadores de la liberación de mediadores químicos y citocinas parainflamatorias que, contribuyen a su vez a generar la obstrucción de los bronquiolos y la exacerbación del asma bronquial persistente¹¹⁶⁻¹¹⁸.

No todo lo que silba es asma, lo que obliga a realizar un diagnóstico diferencial adecuado de las sibilancias: bronquiolitis vírica, síndrome de croup laringeo, reflujo gastroesofágico, fibrosis quística, aspiración de cuerpo extraño, insuficiencia cardiaca, neumonitis por hipersensibilidad, deficiencia de α -1-antitripsina, aspergilosis y la traqueomalacia^{116,119-121}.

Los conocimientos actuales de la inmunología molecular y la ingeniería genética referentes a la síntesis de IgE, permiten pensar que a futuro se desarrollará una gama amplia de opciones de prevención primaria y tratamiento eficaz de los padecimientos pulmonares alérgicos y de etiología viral¹¹⁷.

Si se consiguiera reducir la cantidad de alergenos que llegan al bebé después de 22 semanas de la gestación y durante el primer año de vida y se pudiera encontrar un modo mejor de estimular el sistema de linfocitos Th-1, se podría así reducir la incidencia de la sensibilización temprana y el desarrollo ulterior del asma. Este tema es de gran actualidad y mucho interés para los neumólogos y los médicos familiares y la investigación neumológica ampliada será sin duda, ventajosa y conveniente para México. El reto del porvenir es profundizar los conocimientos, encontrar soluciones mejores y más económicas que, generen el máximo beneficio y la satisfacción plena de nuestros pacientes y de la sociedad en general^{121,122}.

Agradecimientos

Esta monografía está dedicada a dos destacados Maestros de virología médica: Profesor AP Waterson, Department of Medical Virology, The Royal Postgraduate Medical School, University of London, Inglaterra y Profesor Noel Griest, Chief Research Virologist, Ruhill Hospital, University of Glasgow, Escocia. Bajo su dirección experta aprendí microscopía electrónica de virus humanos y las herramientas de la investigación virológica. El British Council me otorgó una beca de posgrado generosa por cuatro años que, me permitió el acceso a la London School of Hygiene and Tropical Medicine y a varios laboratorios de virología clínica en el Reino Unido de la Gran Bretaña.

REFERENCIAS

1. Johnston SL. *Viruses and asthma*. Allergy 1998;53:922-932.
2. Johnston SL, Holgate ST. *Epidemiology of viral respiratory tract infection*. In: Mynt S, Taylor RD, editores. *Viral and other infections of the human respiratory tract*. London: Chapman & Hall, 1995;1-38.
3. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. *Lower airway inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatics subjects*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:879-886.
4. Weinberger SE. *Aspectos anatómicos y fisiológicos de las vías respiratorias*. 2a ed. En: Weinberger SE, editor. *Neumología*. México: Interamericana, Mc Graw-Hill, 1994:67-77.

5. Reyes-Ruiz NI, Del Río-Navarro BE, Ávila-Castañón L, Rosas-Vargas M, Sienra-Monge JJL. *Sibilancias en el lactante*. Rev Alergia Méx 1999; 46:171-175.
6. Gazca-Aguilar A, Ortega-Cisneros M, Del Río-Navarro B, Sienra-Monge JJL. *Fisiopatología del asma*. Rev Alergia Méx 1998; 45: 92-97.
7. Pérez-Martín J. *Valor clínico de los receptores, los mediadores y las células en el asma*. Rev Alergia Méx 1995; 42: 57-59.
8. Casale T. *Neuromechanisms on asthma*. Ann Allergy 1987; 59: 391-397.
9. Balfour-Lynn IM. *¿Por qué los virus provocan sibilancias en los niños?* BMJ Latinoamericana 1996; 4:11-17.
10. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. *Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology*. Clin Exp Allergy 1992; 22: 325-336.
11. Johnston SL, Sanderson G, Pattemore PK. *Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms*. J Clin Microbiol 1993; 31:111-117.
12. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. *The Tucson Children's Respiratory Study. II: lower respiratory tract illnesses in the first year of life*. Am J Epidemiol 1989; 129: 1232-1246.
13. Taussing LM, Holberg CJ, Wright AL. *Prospective study of wheezing during the first 3 years of life*. Am Rev Respir Dis 1993;147:A375.
14. Bardin PG, Johnston SL, Pattemore PK. *Viruses as precipitants of asthma symptoms. II: Physiology and mechanisms*. Clin Exp Allergy 1992;22:809-822.
15. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. *Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection*. Am Rev Respir Dis 1976;113:131-139.
16. Cuss FM, Barnes PJ. *Epithelial mediators*. Am Rev Respir Dis 1987; 136 (suppl): 32S-35S.
17. Nijkamp FP, Folkerst G. *Nitric oxide and bronchial reactivity*. Clin Exp Allergy 1994;24: 905-914.
18. Busse WW. *Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma*. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 671-683.
19. Stark JM, Busse WW. *Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children*. Pediatr Allergy Immunol 1991;2:95-110.
20. Martínez FD, Taussig LM, Morgan WJ. *Infants with upper respiratory illnesses have significant reductions in maximal expiratory flow*. Pediatr Pulmonol 1990;9: 91-95.
21. Busse WW. *Decreased granulocyte response to isoproterenol in asthma during upper respiratory infections*. Am Rev Respir Dis 1977; 115:783-791.
22. Co MS, Gaulton GN, Tominaga A, Homcy CJ, Fields BN, Greene MI. *Structural similarities between the mammalian β -adrenergic and reovirus type 3 receptors*. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:5315-5318.
23. Jacoby DB, Tamaoki J, Borson DB, Nadel JA. *Influenza infection causes airway hyperresponsiveness by decreasing enkephalinase*. J Appl Physiol 1988;64: 2653-2658.
24. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton Jr E, Vaughan RS, Ogra PL. *The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infections*. N Engl J Med 1981;305:841-846.
25. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. *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.
26. Castleman WL, Sorkness RL, Lemanske RF, McAllister PK. *Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness*. Am J Pathol 1990;137:821-831.
27. Winther B, Farr B, Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM, Mygind N. *Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1984;143 (suppl):19-24.
28. Everard ML, Swarbrick A, Wrighta M. *Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection*. Arch Dis Child 1994;71:428-432.
29. Faden H, Hong JJ, Ogra PL. *Interaction of polymorphonuclear leukocytes and viruses in humans: adherence of polymorphonuclear leukocytes to respiratory syncytial virus-infected cells*. J Virol 1984;52:16-23.
30. Mc Kay IR, Rosen MD. *Allergy and allergic diseases*. N Engl J Med 2001;344:30-37.
31. White SR, Ohno S, Muñoz NM, Gleich GJ, Abrahams C, Solway J, et al. *Epithelium-dependent contraction of airway smooth muscle caused by eosinophil MBP*. Am J Physiol 1990; 259 (Lung Cell Mol Physiol 3): L294-303.
32. Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. *Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired syncytial virus infection*. J Pediatr 1992;120:28-32.
33. Panuska JR, Midulla F, Cirino NM. *Virus-induced alterations in macrophage production of tumor necrosis factor and prostaglandin E2*. Am J Physiol 1990; 259 (Lung Cell Mol Physiol 3): L396-402.
34. Becker S, Quay J, Soukup J. *Cytokine (tumour necrosis factor, IL-6 and IL-8) production by respiratory syncytial virus-infected human alveolar macrophages*. J Immunol 1991; 147: 4307-4012.
35. Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. *T lymphocyte activation in acute severe asthma*. Lancet 1988; i: 1129-1132.
36. Gemou-Engesaeth V, Kay AB, Bush A, Corrigan CJ. *Activated peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocytes in child asthma: correlation with eosinophilia and disease severity*. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:170-177.
37. Mosmann TR. *T lymphocyte subsets, cytokines, and effector functions*. Ann NY Acad Sci 1992; 64: 89-92.
38. Alwan WH, Record FM, Openshaw PJM. *Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins*. J Immunol 1993;150: 5211-5218.
39. Ida S, Hooks JJ, Siraganian RP, Notkins AL. *Enhancement of IgE-mediated histamine release from human basophils by viruses: role of interferon*. J Exp Med 1977; 145: 892-906.
40. Sánchez-Legrand F, Smith DF. *Interaction of paramyxoviruses with human basophils and their effect on histamine release*. J Allergy Clin Immunol 1989;84: 538-546.
41. Folkerts G, De Clerk F, Reijnart I, Span P, Nijkamp FP. *Virus-induced airway hyperresponsiveness in the guinea pig: possible involvement of histamine and inflammatory cells*. Br J Pharmacol 1993;100:1083-1093.

42. Skoner DP, Caliguri L, Davis H, Fireman P. *Plasma elevations of histamine (HIST) and a prostaglandin (PG) metabolite in acute bronchiolitis (AB)*. Pediatr Res 1988;23:568A.
43. Henderson WR. *Eicosanoids and lung inflammation*. Am Rev Respir Dis 1987; 135:1176-1185.
44. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. *Inflammatory mediators and asthma*. Pharmacol Rev 1988;40:49-84.
45. Volovitz B, Faden H, Ogra PL. *Release of leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection*. J Pediatr 1988;112:218-222.
46. Garofalo R, Welliver RC, Ogra PL. *Concentrations of LTB4, LTC4, LTD4 and LTE4 in bronchiolitis due to respiratory syncytial virus*. Pediatr Allergy Immunol 1991; 2:30-37.
47. Balfour-Lynn IM, Valman HB, Wellings R, Webster ADB, Taylor GW, Silverman M. *Tumour necrosis factor- α and leukotriene E4 production in wheezy infants*. Clin Exp Allergy 1994;24:121-126.
48. Busse WW. *47-year old woman with severe asthma*. JAMA 2000;284:2225-2233.
49. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S. *Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma*. Am J Respir Crit Med 1999;160:1862-1868.
50. Skoner DP, Caliguri L, Davis H, Fireman P. *Plasma elevations of a prostaglandin (PG) metabolite in acute bronchiolitis (AB)*. Pediatr Res 1987;21:505A.
51. Faden H, Kaul TN, Ogra PL. *Activation of oxidative and arachidonic acid metabolism in neutrophils by respiratory syncytial virus antibody complexes: possible role in disease*. J Infect Dis 1983;148:110-116.
52. Spencer DA. *An update on PAF*. Clin Exp Allergy 1992;22:521-524.
53. Villani A, Cirino NM, Baldi E, Kester M, McFadden ER, Panuska JR. *Respiratory syncytial virus infection of human mononuclear phagocytes simulates synthesis of platelet-activating factor*. J Biol Chem 1991;226:5472-5479.
54. Bjornson AB, Mellencamp MA, Schiff GM. *Complement is activated in the upper respiratory tract during influenza virus infection*. Am Rev Respir Dis 1991;143: 1062-1066.
55. Faden H, Ogra P. *Neutrophils and antiviral defense*. Pediatr Infect Dis 1986;5:86-92.
56. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM. *Kinins are generated during experimental rhinovirus colds*. J Infect Dis 1988;157:133-142.
57. Kelley J. *Cytokines of the lung*. Am Rev Respir Dis 1990;141:765-788.
58. Robinson DS, Durham SR, Kay AB. *Cytokines in asthma*. Thorax 1993;48:845-853.
59. Hsia J, Goldstein AL, Simon GL, Sztein M, Hayden FG. *Peripheral blood mononuclear cell interleukin-2 and interferon-gamma production, cytotoxicity, and antigen stimulated blastogenesis during experimental rhinovirus infection*. J Infect Dis 1990;162:591-597.
60. Skoner DP, Whiteside T, Heberman R, Doyle WJ, Hatden F, Fireman P. *Nasal interleukin (IL) levels during experimental influenza virus infection (abstract)*. J Allergy Clin Immunol 1993;91:191.
61. Becker S, Koren HS, Henke DC. *Interleukin-8 expression in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and cytokines tumor necrosis factor interleukin-1, and interleukin-6*. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;8:20-27.
62. Einarsson O, Geba G, Landry M, Tristram D, Welliver R, Elias JA. *IL-II is present at sites of respiratory infection and induces airways hyperresponsiveness (AHR) in vivo*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:A773.
63. Kips JC, Tavernier JH, Joos GF, Peleman RA, Pauwels RA. *The potential role of tumour necrosis factor α in asthma*. Clin Exp Allergy 1993;23:247-250.
64. Isaacs D. *Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Arch Dis Child 1989;64:92-95.
65. Hall CB, Douglas RG, Simons RL, Geiman JM. *Interferon production in children with respiratory syncytial, influenza, and parainfluenza virus infections*. J Pediatr 1978; 93:28-32.
66. McIntosh K. *Interferon in nasal secretions from infants with viral respiratory tract infections*. J Pediatr 1978;93:33-36.
67. Isaacs D, Clarke JR, Tyrrell DAJ, Webster ADB, Valman HB. *Deficient production of leucocyte interferon (interferon- α) in vitro and in vivo in children with recurrent respiratory tract infections*. Lancet 1981; ii:950-952.
68. Cypcar D, Stark J, Lemanske RF. *The impact of respiratory infections on asthma*. Pediatr Clin North Am 1992;39: 1259-1276.
69. Leff AR, Hamann KJ, Wegner CD. *Inflammation and cell-cell interactions in airway hyperresponsiveness*. Am J Physiol 1991; 260 (Lung Cell Mol Physiol): L189-206.
70. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. *Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma*. Science 1990; 247:456-459.
71. Johnston SL, Bardin PG, Pattemore PK. *Viruses as precipitants of asthma symptoms III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention*. Clin Exp Allergy 1993;23:237-246.
72. Tosi M, Stark J, Hamedani A, Smith CW, Gruenert D, Huang YT. *Neutrophil adhesion to human airway epithelium. Role of epithelial ICAM-1 in cells infected with respiratory viruses or treated with IL-1 or TNF*. Pediatr Pulmonol 1991; 6(suppl): 301S.
73. Stark JM, Smith CW, Gruenert DC, Tosi MF. *Neutrophil adhesion to parainfluenza virus-infected human airway epithelial cells. Possible contributions of ICAM-1-dependent and ICAM-1 independent mechanisms*. Chest 1992;101: (suppl): 40S-41S.
74. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussing LM. *GHMA pediatricians. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life*. Am Rev Respir Dis 1986;134:513-519.
75. Wright AL, Holberg C, Martínez FD, Taussing LM. *Group Health Medical Associates. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy*. J Pediatr 1991;118:207-214.
76. Young S, LeSouef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. *The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy*. N Engl J Med 1991;324:1168-1173.
77. Wright AJ, Holberg CJ, Martínez FD, Morgan WJ, Taussing LM. *Group Health Medical Associates. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life*. BMJ 1989;299:964-969.

78. Fishaut M, Murphy D, Neifert M, McIntosh K, Ogra PL. *Bronchomammary axis in the immune response to respiratory syncytial virus*. J Pediatr 1981;99:186-191.
79. Mito K, Chiba Y, Suga K, Nakao T. *Cellular immune response to infection with respiratory syncytial virus and influence of breast-feeding on the response*. J Med Virol 1984;14:323-332.
80. Chiba Y, Minagawa T, Mito K. *Effect of breast-feeding on responses of systemic interferon and virus-specific lymphocyte transformation in infants with respiratory syncytial virus infection*. J Med Virol 1987;21:7-14.
81. Skoner D, Caliguir L. *The wheezing infant*. Pediatr Clin North Am 1988;35:1011-1030.
82. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martinez FD. *The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants*. Am Rev Respir Dis 1992;146: 866-870.
83. Halonen M, Stern D, Holberg C. *The changing relationship of lower respiratory illness (LRI) incidence in the first three years of life to umbilical cord serum IgE levels*. Am Rev Respir Dis 1993;147:A15.
84. Martinez FD. *Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective?* Thorax 1994;49:1189-1191.
85. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Group Health Medical Associates Personnel. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. N Engl J Med 1988;319:1112-1117.
86. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Group Health Medical Associates. *Initial airway function is a risk factor for recurrent respiratory illnesses during the first three years of life*. Am Rev Respir Dis 1991;143:321-326.
87. Morgan WJ, Martinez FD. *Risk factors developing wheezing and asthma in childhood*. Pediatr Clin North Am 1992; 39:1185-1203.
88. Silverman M. *Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood*. Thorax 1993;48:1200-1204.
89. Minor TE, Baker JW, Dick EC. *Greater frequency of viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings*. J Pediatr 1974; 85: 472-477.
90. Horn MEC, Gregg I. *Role of viral infection and host factors in acute episodes of asthma and chronic bronchitis*. Chest 1973; 63(suppl):44S-48S.
91. Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K. *Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity*. J Pediatr 1980; 96:179-186.
92. Fernald GW, Almond JR, Henderson FW. *Cellular and humoral immunity in recurrent respiratory syncytial virus infections*. Pediatr Res 1983;17:753-758.
93. Isaacs D, Bangham CRM, McMichael AJ. *Cell-mediated cytotoxic response to respiratory syncytial virus in infants with bronchiolitis*. Lancet 1987; ii:769-771.
94. Chiba Y, Higashidate Y, Suga K, Honjo K, Tsutsumi H, Ogra PL. *Development of cell-mediated cytotoxic immunity to respiratory syncytial virus in human infants following naturally acquired infection*. J Med Virol 1989;28:133-139.
95. Scott R, Kaul A, Scott M, Chiba Y, Ogra PL. *Development of in vitro correlates of cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus infection in humans*. J Infect Dis 1978;137:810-817.
96. Kim HW, Leikin SL, Arrobo J, Brandt CD, Chanock RM, Parrot RH. *Cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus induced by inactivated vaccine or by infection*. Pediatr Res 1976;10:75-78.
97. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. *Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease*. J Pediatr 1979;94:370-375.
98. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ. *Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group*. N Engl J Med 1993; 329:1524-1530.
99. Murphy BR, Graham BS, Prince GA. *Serum and nasal-wash immunoglobulin G and A antibody response of infants and children to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins following primary infection*. J Clin Microbiol 1986;23:1009-1014.
100. Murphy BR, Alling DW, Snyder MH. *Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection*. J Clin Microbiol 1986;24:894-898.
101. Nadal D, Ogra PL. *Development of local immunity: role in mechanisms of protection against or pathogenesis of respiratory syncytial viral infections*. Lung 1990;168 (suppl):379S-387S.
102. Kaul TN, Faden H, Ogra PL. *Effect of respiratory syncytial virus and virus-antibody complexes on the oxidative metabolism of human neutrophils*. Infect Immun 1981;32:649-654.
103. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. *Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex ethnic group, and maternal antibody level*. J Pediatr 1981;98:708-715.
104. Carlsen KH, Melbye OJ, Fuglerud P. *Serum immunoglobulin G subclasses and serum immunoglobulin A in acute bronchiolitis in infants*. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:20-25.
105. Tissing WJE, Van Steensel-Moll HA, Offringa M. *Severity of respiratory syncytial virus infections and immunoglobulin concentrations*. Arch Dis Child 1993;69:156-157.
106. Oxelius VA. *IgC subclasses and human disease*. Am J Med 1984;76 (suppl 3^a): 7S-18S.
107. Bui RHD, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, St Geme JW. *Virus-specific IgE and IgC4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus*. J Pediatr 1987;110:87-90.
108. Yodfat Y, Silvian I. *A prospective study of acute respiratory tract infections among children in a kibbutz: the role of secretory IgA and serum immunoglobulins*. J Infect Dis 1977;136:26-30.
109. Balfour-Lynn IM, Valman HB, Silverman M, Webster ADB. *Nasal IgA response in wheezy infants*. Arch Dis Child 1993;68:472-476.
110. Welliver RC, Duffy L. *The relationship of RSV -specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent*

- wheezing and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:19-27.
111. Welliver RC, Kaul TN, Sun M, Ogra PL. *Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection*. *J Immunol* 1984;133:1925-1930.
 112. Taussing LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. *The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children*. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1219-1231.
 113. Silverman M, Taussing LM, editors. *Early childhood asthma: what are the questions?* *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151 (suppl):S-42S.
 114. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years*. *Lancet* 1999;354:541-545.
 115. Noah TL, Becker S. *Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus*. *Clin Immunol* 2000;97:43-49.
 116. Busse WW, Lemanske RF. *Asthma. Advances in immunology*. *N Engl J Med* 2001;344: 350-362.
 117. Woodruff PG, Fahy JV. *Asthma: Prevalence, pathogenesis and prospects for novel therapies*. *JAMA* 2001;286:395-398.
 118. Ray A, Cohn L. *TH 2 cells and GATA-3 in asthma: new insight into the regulation of airway inflammation*. *J Clin Invest* 1999;104:985-993.
 119. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA. *Holattendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood*. *N Engl J Med* 2000;343:538-543.
 120. Hamid QA, Minshall EM. *Molecular pathology of allergic disease I. Lower airway disease*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:20-36.
 121. Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, Lundback B. *Incidence and remission of asthma in schoolchildren: report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies*. *Pediatrics* 2001;107:E37.
 122. Roitt I. *Inmunología, fundamentos*. 7a ed. Madrid: Panamericana, 1994:236-256.

