

---

# El asma en los primeros años de la vida y su relación con las infecciones virales

J.A. Gómez Carrasco

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Departamento de Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:453-75

José Ángel Gómez Carrasco, joseangel.gomez@uah.es

## Resumen

*El mayor riesgo para la aparición de episodios de broncoespasmo en lactantes y niños pequeños proviene de las infecciones por virus respiratorios. Los virus más frecuentemente responsables de broncoespasmo en este grupo de edad son el virus sincitial respiratorio (RSV) y el metapneumovirus humano. En niños en edad escolar y adolescentes el papel predominante es de los rinovirus.*

*La bronquiolitis (BQL) por VRS es causa de hospitalización del 1-2% de los menores de 2 años en cada temporada de otoño-invierno. Su expresión clínica es muy diferente y probablemente depende de factores genéticos y de la respuesta neuroinmune del niño afectado. La BQL clínicamente relevante se asocia con bronquitis sibilante y asma durante los años siguientes. En la BQL y el broncoespasmo recurrente posterior se ha demostrado aumento de producción de leucotrienos. Moléculas que impidan su liberación o neutralicen sus efectos serán beneficiosas en el asma posterior a la BQL, desencadenada mayoritariamente por virus.*

*En el manejo del asma inducida por virus en lactantes y preescolares, los corticosteroides inhalados han demostrado eficacia limitada al período del tratamiento activo, no exenta totalmente de repercusión en el crecimiento del niño. La idea de poder modificar el curso natural de la enfermedad con la instauración precoz de los esteroides inhalados no ha sido confirmada en los estudios actualmente disponibles. El montelukast, fármaco antagonista de receptores de leucotrienos, ha demostrado un control parcial de los síntomas que frecuentemente persisten después de la BQL por VRS. El empleo de este fármaco en el broncoespasmo recurrente de lactantes y preescolares ha demostrado beneficios clínicamente relevantes sin efectos adversos destacables. La vacunación antigripal en niños de riesgo y un buen control de la enfermedad asmática son estrategias recomendables con el objetivo de afrontar en mejores condiciones las temporadas de invierno en las que las infecciones respiratorias originan numerosas exacerbaciones asmáticas agudas. Nuestro entendimiento de éstas es incompleto y difícil de aprehender, dadas las dificultades de comprensión de las interacciones entre los diferentes agentes desencadenantes (virus, alérgenos, contaminantes, clima) pero ahondar en él proporcionará oportunidades para la intervención terapéutica.*

---

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

**Palabras clave:** Broncoespasmo recurrente, Bronquiolitis, Asma, Montelukast, Antileucotrienos, Corticosteroides inhalados, Virus sincitial respiratorio, Metapneumovirus humano, Exacerbaciones asmáticas.

#### Abstract

The biggest risk for the appearance of episodes of wheezing in infants and children comes from the infections by respiratory viruses. The viruses most frequently responsible of wheezing in this group are the respiratory syncytial virus (RSV) and the human metapneumovirus. In school aged children and teenagers the rhinoviruses have the main role.

The bronchiolitis (BQL) by RSV is cause of hospitalization in 1-2% of children younger than two in each autumn and winter season. Its clinical expression is very different and probably related with genetic factors and the neurological and immune response in mucosal airway of the affected kid.

The BQL clinically important is associated with wheezing and asthma during the following years. In the BQL and later recurrent wheezing an incremented production of leukotrienes has been demonstrated. Molecules able to avoid its liberation or to neutralise its effects can have good effects in the asthma after the bronchiolitis, started most of the time by viruses.

In the handling of the asthma leaded by viruses in infants and preschoolers, inhaled corticosteroids have demonstrated effectiveness limited to the active course period, but they can have some repercussions in the growth of the affected kid. The idea of being able to modify the natural course of the illness with the early establishment of breathed steroids has not been confirmed with the studies now available. Montelukast, a receptor antagonist of leukotrienes, has demonstrated a partial control of the symptoms that frequently remain after the bronchiolitis by RSV. The use of this medicine in the recurrent wheezing in infants and preschoolers has demonstrated clinical benefits without any significant adverse effects. Influenza immunization in children at risk and a good control of the asthmatic illness are good strategies, with the aim of facing better conditions in the winter season when respiratory infections origin numerous acute asthmatic exacerbations.

Our knowledge of asthma relapses is incomplete, because of the difficulties to understand the interactions between the different starting agents (viruses, allergens, pollution, weather) but to deepen in it will give chances for the therapeutic intervention.

**Key words:** Wheezing, Bronchiolitis, Asthma, Montelukast, Antileukotrienos, Inhaled corticosteroids, Syncytial virus, Human metapneumovirus, Asthmatic relapses.

## Introducción

“El asma es una enfermedad que, desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por la existencia de un peculiar tipo de inflamación de las vías aéreas, la presencia de obstrucción bronquial reversible total o parcialmente, y una hipersensibilidad de las vías aéreas a una amplia variedad de estímulos”<sup>1</sup>. En la definición de asma, destaca la existencia de hipersensibilidad

reactividad bronquial de fondo, sobre la que acontecen episodios de obstrucción de la vía aérea. Respecto a las causas últimas de la hiperreactividad bronquial del asmático se conoce poco; en cambio, son bien conocidos los agentes o circunstancias que desencadenan o predisponen a la aparición de los episodios de obstrucción de la vía aérea. Tienen un papel muy destacado la infección respiratoria,

los alérgenos inhalados, el ejercicio físico y los contaminantes ambientales, fundamentalmente partículas procedentes de motores diesel y humo de tabaco.

Cuando hablamos de asma probablemente estamos hablando de fenómenos clínicos de patogenia diferente, pues de todos es bien conocida la heterogeneidad de pacientes a los que se les puede diagnosticar asma: pacientes claramente atópicos, frente a no atópicos, pacientes con asma en los primeros años de vida pero no más tarde y, contrariamente, pacientes que inician su asma en la infancia tardía y edad escolar. Es decir, existen distintos fenotipos de asma<sup>2</sup>, pero todos desembocan en una vía final común, que son los episodios de broncoespasmo recurrentes. Entrar en el análisis de dichos fenotipos no es el objetivo de esta revisión; en cambio, nos centraremos en el papel que juegan las infecciones virales como principal agente inductor del broncoespasmo en niños preescolares y escolares, tanto atópicos como no atópicos.

### **La infección respiratoria viral y las exarcebaciones del asma**

Se han visto fuertemente asociados a exarcebaciones asmáticas agudas (EAA) en niños los VSR, rinovirus (RV), adenovirus, enterovirus, influenza A y B, pa-

rainfluenza, metapneumovirus humano (HMPV) y coronavirus<sup>3</sup>. Que las infecciones respiratorias son el principal desencadenante de los episodios de broncoespasmo es conocido desde hace muchos años, y lo pone en evidencia la epidemiología de las hospitalizaciones y consultas por reagudización del asma, tanto en niños como en adultos<sup>4</sup>. En el hemisferio norte los picos de mayor incidencia anual de broncoespasmo se suelen situar hacia finales de septiembre y en el otoño temprano, justo en el momento de los primeros brotes epidémicos de infección viral respiratoria.

Todos los que hacemos pediatría sabemos que los niños, tras las vacaciones estivales, coincidiendo con su incorporación al colegio, comienzan a presentar frecuentes catarros de vías respiratorias altas y, casi simultáneamente, una parte importante de la población infantil tiene tos persistente y episodios más o menos recurrentes de broncoespasmo. Estudios epidemiológicos exhaustivos han puesto en evidencia que los picos epidémicos de hospitalizaciones y visitas a urgencias a causa de asma y/o broncoespasmo tienen lugar de forma muy precisa pocas semanas después del retorno de los niños escolares al colegio, finalizado el verano. Johnston y cols<sup>5</sup>, en Canadá, han comprobado que el máximo pico se al-

canza 17,7 días después de la incorporación al colegio en los niños escolares, que son el primer grupo afectado; les siguen los preescolares, con el pico en torno a los 19,4 días, y los adultos en torno a los 24 días. En todos los grupos de edad existe una buena correlación con el día de incorporación al colegio de los escolares. Estos autores postulan que la relación temporal observada tiene que ver con las infecciones virales, particularmente por RV, lo que estaría de acuerdo con observaciones previas que afirman que hasta el 80% de las EAA en escolares está desencadenado por RV<sup>6,7</sup>. Cuando los niños retornan al colegio se dan las condiciones más favorables para la transmisión viral, y serán los escolares quienes actúen como vectores de la infección para otros miembros de la familia (preescolares y adultos)<sup>8,9</sup>. El conocimiento del riesgo que tienen los pacientes con asma durante estas primeras semanas del otoño debe ser tenido en cuenta por los médicos encargados de su cuidado.

Un estudio en niños de 0 a 16 años, realizado en el hemisferio sur<sup>10</sup>, con muestras nasofaríngeas obtenidas de tres tipos de pacientes (niños con asma sintomática, niños con asma sin síntomas y niños con infección respiratoria alta sin asma) durante dos inviernos consecutivos, ha puesto en evidencia que los HMPN y los

enterovirus no estuvieron especialmente asociados a la recaída asmática; en cambio, fueron los RV los más asociados con las EAA globalmente consideradas. Otro estudio prospectivo llevado a cabo en Francia que empleaba técnica de PCR en las muestras respiratorias ha evidenciado que los virus y bacterias atípicas se encuentran asociados a EAA; los enterovirus son el agente más frecuente en este caso. Las bacterias atípicas estuvieron más asociadas con síntomas prolongados<sup>11</sup>. A pesar de las variaciones encontradas entre unos u otros estudios, hay acuerdo en que la mayoría de los episodios de broncoespasmo recurrente transitorios en menores de 3-4 años tiene origen en la infección por virus VRS, mientras que en niños mayores el principal desencadenante de las EAA está ligado a RV<sup>12,13</sup>.

La mera asociación epidemiológica no es una prueba de causa directa entre la infección viral y la recaída asmática, aunque es muy sugerente. Se ha podido demostrar la presencia de virus respiratorios en adolescentes asintomáticos con asma, lo que indica que su mera presencia no implica reactivación asmática obligada y las infecciones virales experimentales, de las que se han obtenido algunas asociaciones causales, no cumplen todas las características que se dan en la infección natural<sup>14</sup>. Para comprender un poco me-

Por la asociación virus-asma es bueno hacer una aproximación al mecanismo molecular por el que los virus y algunas bacterias podrían desencadenar reactivación del asma en personas predispuestas. Los mecanismos por los que RV inducen EAA incluyen el hecho demostrado de afectar a las vías respiratorias inferiores, incrementar la hiperreactividad bronquial inespecífica, la posibilidad de interacción entre la infección viral y la inflamación alérgica si la hubiere<sup>15</sup>, y a factores del huésped, especialmente el tipo de respuesta neuroinmune que cada persona pone en acción, como más tarde veremos cuando tratemos el papel más concreto del VRS. Los mecanismos precisos por los que los virus inducen recaídas asmáticas no son bien conocidos; además, los virus respiratorios que pueden afectar a niños y adultos son muy variados en su comportamiento patogénico; los RV no son muy invasivos ni destructores, mientras que los VRS e influenza tienen un comportamiento más agresivo con el epitelio. Aunque en estudios clínicos y experimentales se han observado diversas alteraciones patogénicas que explicarían en última instancia el broncoespasmo, en el momento actual se piensa que las recaídas asmáticas se relacionan más con circunstancias del huésped, concretamente la calidad, tipo e intensidad de

la respuesta inmunitaria del paciente, que con la propia virulencia del agente infeccioso<sup>14,16,17</sup>. Ello es coherente con el hecho de que el VRS afecta casi de forma universal a niños en los 2 primeros años de vida (tasas de infección del 90%), mientras que el padecimiento de una BQL, si bien frecuente, sólo afecta al 40% de todas las infecciones primarias por VRS (BQL y bronconeumonía), y el 1% requiere hospitalización<sup>18</sup>.

En estudios experimentales en los que se ha inducido infección por RV en voluntarios humanos, se ha visto que el desencadenamiento de asma está vinculado a la respuesta inmune y la producción de citocinas, concretamente a un comportamiento de producción de citocinas (IL) orientado a una respuesta tipo Th2 (IL-4, IL-5, e IL-10, todas producidas por células T tipo 2, e implicadas en las respuestas alérgicas), en detrimento del patrón Th1 (IFN- $\gamma$ , producido por células T efectoras tipo 1), IL-12 (producida por células presentadoras de antígeno) e IL-18 (desde macrófagos activados), mediadores involucrados en la respuesta antiinfecciosa frente a patógenos intracelulares, incluidos virus<sup>19,20</sup>. Por otra parte, se ha visto que personas con asma tienen una tendencia a una sobreexpresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1), moléculas que funcionan como recepto-

res de los RV en las células del epitelio respiratorio, lo que podría facilitar la penetración y replicación viral en dichas células<sup>14,21</sup>.

Resaltamos aquí que muchos de los mecanismos patogénicos se proponen como fruto de investigaciones con metodología muy diversa. Algunas de éstas han tenido lugar en humanos adultos, o en animales, en condiciones experimentales, y en la gran mayoría de los casos en células mononucleares de sangre periférica, ignorando, por tanto, lo que puede estar sucediendo en el epitelio y la lámina propia de la vía aérea de nuestros pacientes. Para el campo de la pediatría quizá son más relevantes las investigaciones que se refieren al papel del VRS en la inducción de asma y sus exacerbaciones, ya que en el caso de la infección por este virus, los conocimientos epidemiológicos y patogénicos se han adquirido principalmente desde pacientes infectados. Desde el punto de vista clínico-epidemiológico es sobradamente conocido que algo diferente tiene la infección respiratoria por VRS, que hace que una parte importante de los niños que la padecen en forma de BQL tengan un mayor riesgo de bronquitis disneizante recurrente (resuello, jadeo, *wheezing*), especialmente durante el año posterior a la primoinfección. Una significativa proporción de estos niños conti-

nuará presentando broncoespasmo recurrente a los 7 y 11 años. Pero ello no ocurre en todos los casos y, cuando existe la asociación, generalmente no se mantiene más allá de la primera década de la vida. Resumiendo la abundante bibliografía existente sobre este particular, podemos decir que entre 1978 y 2000 ocho estudios retrospectivos, controlados, con un seguimiento de 2 a 13 años, muestran un aumento de la frecuencia de obstrucción de la pequeña vía aérea postbronquiolitis debida a VRS<sup>22</sup>. Sus conclusiones se resumen en la existencia de una fuerte asociación entre infección respiratoria de vías bajas por VRS y asma durante la infancia; hasta un 80% tiene asma dos años después de la infección por VRS y el 30% después de ocho años<sup>23</sup>. Abundan también estudios prospectivos que confirman la relación BQL por VRS en lactantes como un factor de riesgo de asma. Sigfus y cols observaron un riesgo elevado de sibilancias a los 7 años de edad entre aquellos lactantes que fueron hospitalizados por BQL en su primer año de vida<sup>24</sup>, riesgo que, en menor grado, persiste hasta los 13 años de edad<sup>25,26</sup>. Schauer y cols comunicaron un mayor riesgo de sibilancias recurrentes y sensibilización alérgica durante los 12 meses siguientes al padecimiento de una bronquiolitis grave<sup>27</sup>. La cohorte del *The Tucson Children's Respi-*

*ratory Study*<sup>28</sup> (inicialmente con 1.200 niños y finalmente con 900 seguidos durante 13 años) estudió la asociación entre incidencia acumulada de infección de vías respiratorias bajas por VRS y síntomas de asma, función pulmonar, test de broncodilatación y sensibilización a alérgenos, encontrando un riesgo elevado de sibilancias frecuentes hasta la edad de 11 años respecto de los controles ( $p < 0,01$ ), riesgo que ya no fue superior a los 13 años. Destacamos una primera idea: la infección de vías respiratorias bajas por VRS, clínicamente significativa, padecida en los primeros meses de vida, es un importante factor para el desarrollo de asma y de sensibilización atópica. Queda por dilucidar si la BQL por sí misma promueve el ulterior desarrollo de broncoespasmo recurrente o, en cambio, la BQL es un marcador de susceptibilidad genética para el asma o la inflamación recurrente de la vía aérea.

Apoyando la predisposición genética y a modo de ejemplo citar que algunos trabajos encuentran que un único polimorfismo de un nucleótido, en la región promotora del gen de la IL-8 (IL-8251), está asociado en los pacientes que padecen una BQL por VRS<sup>29</sup>; la IL-8 es una potente quimiocina para neutrófilos y la inflamación neutrofílica de la vía aérea juega un importante papel en el bron-

coespasmo recurrente inducido por virus en los primeros años de vida<sup>30</sup>. La frecuencia del alelo IL-8251A está aumentada por encima de la esperada en niños con BQL RSV+ y broncoespasmo recurrente. Se han asociado algunos otros marcadores genéticos, pero no diremos más al respecto.

¿Y qué sabemos de los mecanismos implicados en la EAA asociada a VRS?; dedicaremos algunos párrafos a este tema tan apasionante como complejo. Además de la posible predisposición genética, ante la infección por VRS existe una respuesta neuroinmune que, de algún modo, también puede estar involucrada o no en el padecimiento de una BQL tras la infección VRS y en el padecimiento o no de broncoespasmo recurrente posterior.

Respecto a la respuesta inmune citamos algunos interesantes estudios. Openshaw<sup>31</sup>, quien ha podido detectar niveles elevados del receptor soluble de la IL2 (sCD25 o sIL2r) durante largo tiempo tras la BQL por VRS, tanto como 150 días, lo que significa que la bronquiolitis desencadena un proceso inflamatorio que puede persistir más allá de lo que podía pensarse y que el tipo de respuesta inmune linfocitaria que predomine determinará el "fenotipo" clínico, habiéndose modulado experimentalmente en ratones dicho tipo de

respuesta dominante. Mejías, Chávez-Bueno y Ramilo afirman que "es posible que el reciente reconocimiento de la persistencia de la infección del tracto respiratorio inferior del VRS contribuya a las anomalías observadas durante largo tiempo tras la BQL"<sup>32</sup>. El VRS es un virus "invasivo" que deteriora la barrera epitelial y las células ciliadas. Su permanencia prolongada en la vía aérea podría facilitar fenómenos como el denominado "efecto *autotop*", es decir, aprovechando la presencia del virus y la inflamación de forma prolongada, otros patógenos se implicarían en la respuesta inmunitaria. Un ambiente rico en citocinas facilitaría la sensibilización a inhalantes (efecto denominado como "sensibilización del testigo") predisponiendo a la aparición de anticuerpos de clase IgE en muchos casos. Leg y cols<sup>33</sup> encuentran, entre otras, diferencias significativas en el cociente IL-4/IFN- $\gamma$  en el lavado nasal y en la producción de interleucinas de los mononucleares en sangre periférica y en la persistencia de la carga viral en vías respiratorias entre los niños con primoinfección por VRS con BQL y los que únicamente tienen afectación de la vía respiratoria alta.

Además de la distinta gravedad clínica, y de la persistencia mayor o menor del virus en las vías aéreas, la infección VRS puede producir diferentes fenoti-

pos patológicos en el pulmón con patrón predominante Th1 o Th2, difíciles de diferenciar clínicamente. El tipo de respuesta dominante parece depender, en parte, de la predisposición genética del huésped. Algunos tipos de BQL VRS+ pueden subsecuentemente asociarse con un tipo de respuesta Th2, respuesta asociada más vinculada a atopía, alergia y asma. Otros, en cambio, se asocian con claro daño en el desarrollo del pulmón y síndrome de pérdida de capilares en pulmón.

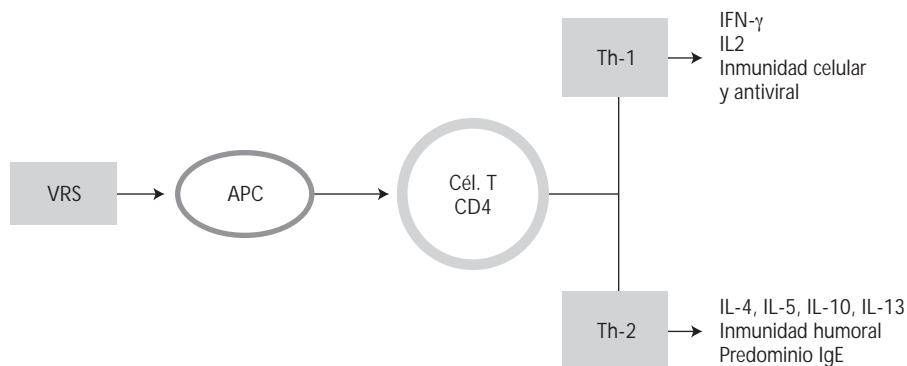
Hechos que podrían facilitar la aparición de asma y sensibilización a alérgenos tras la BQL VRS+ padecida en los primeros años de vida serían: en primer lugar en la vida fetal y primeros meses de vida el patrón de respuesta de linfocitos T que predomina es de tipo Th2, favorecedor de los fenómenos atópicos e inductor de síntesis de IgE. Por otra parte, se ha visto, 3-4 semanas tras la infección por VRS, la activación de monocitos (células presentadoras de antígeno o APC), con un resultado global de inhibición o reducción de la transformación linfocitaria, descenso de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1), y en la producción de IFN- $\gamma$ , junto con el incremento de IL-10, lo que traduce una atenuación de la respuesta inmune que promovería una reacción ante la infec-

ción menos intensa y, en última instancia, una desviación hacia una respuesta Th2<sup>34</sup> (figura 1). Podemos enunciar ahora una segunda idea: la infección VRS. ¿Quizá dirigiendo la respuesta inmunitaria hacia un patrón Th2 y/o quizá provocando una atenuación de la respuestas Th1 se ve favorecida la aparición de asma más tarde?

Cuando, inevitablemente, hablamos de "desplazamientos" en el funcionamiento de los linfocitos T hacia patrones Th1 y Th2 es necesario señalar que el, hasta ahora, prestigioso paradigma Th1 y Th2, vigente en los noventa, ha intentado ofrecer un modelo de inmunorre-

gulación, pero ha sido recientemente cuestionado por Heaton y cols<sup>35</sup>. Por tanto, aunque tenemos conocimientos parciales de lo que podría suceder en la infección por RV o VRS a la hora de inducir EAA, debemos mantener importantes cautelas, evitando hacer simplificaciones de una realidad que probablemente es muy compleja. Ambos modelos de producción de las células T, sea con un predominio Th1 o Th2, son proinflamatorios y Heaton y cols han descrito un patrón Th1/Th2 heterogéneo en niños con atopia en los que, aunque predominó un tipo Th2, las excepciones fueron numerosas y relevantes. Esta diversidad nos

Figura 1. Paradigma de la inmunorregulación mediante el modelo de activación linfocitaria según patrones Th1 o Th2.



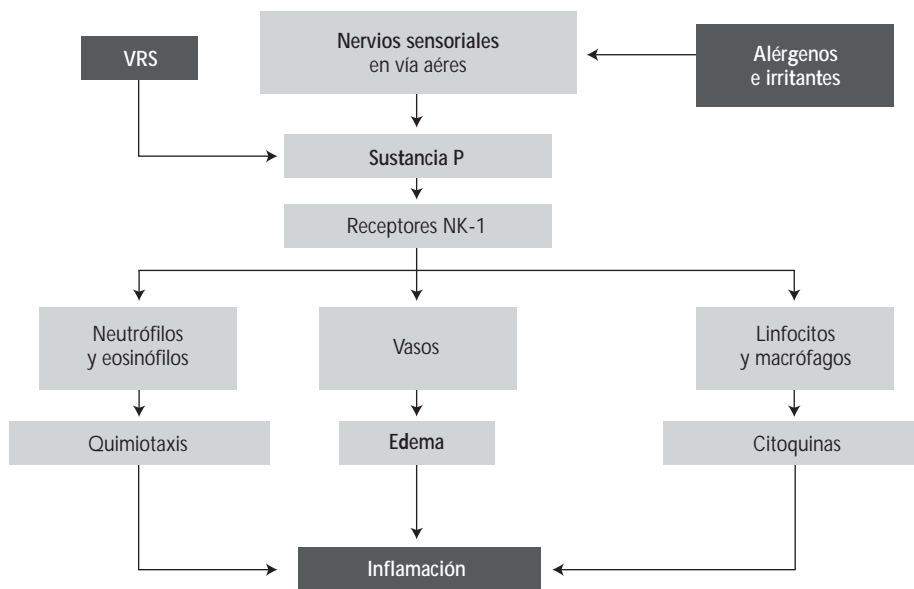
APC: célula presentadora de antígeno.

indica que la atopia es un fenómeno complejo e influido por la heterogeneidad genética y sometido a los efectos del ambiente (infecciones, exposición a alérgenos y contaminantes), que ocurren de forma diferente en cada individuo.

Aparte de la respuesta inmunitaria, no se puede ignorar que en las vías respiratorias hay un importante sistema neurosensorial por un lado adrenérgico, colinérgico y no-adrenérgico no-colinérgico; este último productor de sustancias inhibitorias y estimuladoras, de entre las que destacan la sustancia P (figura 2), poten-

te broncoconstrictor y mediador proinflamatorio<sup>36</sup>, incrementa la permeabilidad capilar, la infiltración celular e induce la producción de leucotrienos y la liberación de citocinas. Solamente señalar que en animales de experimentación se ha demostrado un significativo incremento de la permeabilidad capilar mediada por sustancia P y capsaicina, cuando habían sido previamente infectadas con VRS, frente a las que no lo habían sido. Esto nos lleva a destacar una tercera idea que debemos tener en cuenta: los nervios sensoriales y la sustancia P liberada a

**Figura 2.** Esquema de cómo la inflamación es, finalmente, el fruto de la regulación neurológica a inmunológica, en las vías respiratorias en el asma, a partir de las infecciones virales (VRS) y/o los irritantes y alérgenos ambientales.



partir de ellos tienen un importante papel en la inflamación de la vía aérea ligada a infección viral<sup>31</sup>.

Otros virus respiratorios que afectan a la población infantil y que tienen un papel relevante en las EAA son los parainfluenza, adenovirus, HMPV, influenza y coronavirus. Los HMPV, aislados por vez primera en 2001, son mixovirus estrechamente relacionados con el VRS. Son causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio en niños de todo el mundo, con presentaciones clínicas que varían desde la BQL, el crup, la neumonía y el asma. Son virus de amplia extensión que ya habrán infectado a la práctica totalidad de niños a los 5-10 años<sup>37</sup>. Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro similar a la gripe, o bien a la bronquiolitis o neumonía. La afectación a la población tiene también una distribución estacional con picos en los mismos períodos que los virus gripales, parainfluenza, adenovirus y el VRS, es decir, entre los meses de otoño y primeras semanas del invierno. En un estudio llevado a cabo en Israel<sup>38</sup>, sobre 516 pacientes menores de 5 años, hospitalizados con motivo de proceso infeccioso que afectaba al tracto respiratorio inferior, en los que se testó la presencia de HMPV, VRS, influenza, parainfluenza y adenovirus, los HMPV fueron el tercer agente impli-

cado (13%), tras el VRS (20%) y el virus influenza (15%). En la literatura se han comunicado tasas de infección entre el 5 y el 16%. En el trabajo israelí la presentación clínica predominante de los MPNV fue más semejante a la de los VRS, es decir, en forma de broncoespasmo e hipoxemia, que a la gripe típica, con una diferencia: la atelectasia y la forma neumónica estuvieron más presentes en las infecciones por HMPV que en los VRS. En el Hospital Universitario Infantil de Virginia se demostró la infección por HMPV en un 9% de niños hospitalizados por broncoespasmo cuando eran menores de 3 años de edad, mientras que en el grupo de 3 a 18 años predominaron los RV<sup>39</sup>; el HMPV no estuvo significativamente asociado al broncoespasmo. En cualquier caso, que los HMPV se asocian a recaídas asmáticas está suficientemente documentado<sup>40,41</sup> y aceptado. El papel de los coronavirus está menos definido, pero serían los virus menos frecuentemente hallados en niños con patología respiratoria aguda (entre el 3 y 7%). Han sido hallados en pacientes con patología respiratoria de diferente gravedad y, por supuesto, en broncoespasmo. Una excelente revisión respecto del papel que juegan los virus respiratorios de reciente descripción en el campo de la pediatría ha sido publicada por John Williams<sup>42</sup>.

## La inflamación y el papel de los leucotrienos (LT) como mediadores inflamatorios

La inflamación es un fenómeno muy complejo. En la inflamación asmática existen numerosas moléculas activas de gran importancia; destacan entre las mejor conocidas y estudiadas en clínica los leucotrienos (LT) y el IFN- $\gamma$  en el broncoespasmo inducido por virus<sup>43</sup>. Además existe una correlación positiva entre la presencia de LT y al IFN- $\gamma$ . En la patogénesis del broncoespasmo inducido por virus se produce un desbalance favorable a la producción de IFN- $\gamma$  y liberación de LT<sup>44,45</sup>. Es bien conocida la presencia de eosinófilos en el lavado broncoalveolar de asmáticos, pero no en el asma de los preescolares y lactantes, donde, como ya señalamos antes, el infiltrado es predominantemente polimorfonuclear<sup>46</sup>. No obstante, se ha demostrado elevación significativa de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y del leucotrieno C-4 (LTC4) en la mayoría de niños con BQL VRS+. Se puede afirmar que existe una correlación significativa entre ECP y LTC4; el eosinófilo es la fuente más probable del LTC4. Destacamos una cuarta idea, el reconocimiento de que la activación de los eosinófilos contribuye a la patogénesis de la BQL VRS+, lo que sugiere aproximaciones terapéuticas, utilizando

fármacos que inhiban la migración y/o degranulación de éstos o antagonizando sus efectos.

Después de las infecciones virales entre los múltiples tipos celulares que se encuentran implicados en la inflamación de las vías respiratorias, destacan los monocitos, eosinófilos y granulocitos; los primeros son fuente principal de LT, como consecuencia del metabolismo lipídico a través de la liopoxigenasa<sup>47</sup>. Es bien sabido que, aunque no únicos, los LT, en particular los LTC4, LTD4 y LTE4, son importantes mediadores de los procesos fisiopatológicos del asma, que pueden jugar un papel en la BQL y que sus efectos proceden de ser potentes broncoconstrictores, inductores del reclutamiento de eosinófilos, estimuladores de la producción de moco e incrementadores de la permeabilidad vascular<sup>48</sup>. Son varios los estudios que demuestran una importante elevación de los leucotrienos en las vías respiratorias de los lactantes con BQL VRS+. Destaca un estudio de 129 niños en quienes se observaron niveles superiores de LT en la BQL viral<sup>43</sup>, observación más recientemente corrobora por Kim y cols<sup>49</sup>, en el lavado broncoalveolar de los niños con asma y BQL, respecto a los controles. Un importante estudio de Piedimonte<sup>50</sup> y cols llevado a cabo en 33 lactantes con BQL VRS+ en el primer año de vida ha

demostrado que la concentración urinaria de LTE4 (producto final de la vía biosintética de la lipooxigenasa de mastocitos, eosinófilos y monocitos activados) fue ocho veces superior en lactantes con BQL VRS+ en comparación con los controles, y fue aún superior en aquellos con historia familiar de asma y cuando la infección ocurrió en los primeros 6 meses de vida; es coherente por tanto deducir que el mayor riesgo de asma en la infancia se debe a la combinación de la infección por VRS en las primeras etapas de la vida en un contexto familiar de atopia y/o asma

Estos estudios destacan la importancia de los leucotrienos en la fisiopatología de la inflamación de la vía aérea humana inducida por VRS. Evidentemente, los LT no son los únicos mediadores de la inflamación en el asma y el broncoespasmo recurrente tras las infecciones virales, pero sí han sido de los más estudiados, ya que son los únicos de los que se dispone de moléculas capaces de neutralizarlos.

### **La importancia de factores ambientales**

Aparte de las importantes coincidencias epidemiológicas sugerentes que apoyan el papel de los virus en el asma de los niños y adultos, no podemos ignorar los factores ambientales, también

muy importantes, que pueden contribuir a las EAA. El clima por sí mismo, los aeroalérgenos y los polutantes atmosféricos son los principales. El asma ha demostrado ser más prevalente en regiones de clima templado respecto a las de clima más extremo; también ha demostrado ser más prevalente en entornos geográficos con mayor humedad relativa en el interior de los domicilios<sup>51,52</sup>. Los aeroalérgenos de exterior, fundamentalmente esporas y pólenes, siempre se han asociado con claridad a las recaídas asmáticas en una gran proporción de pacientes con asma<sup>53</sup>. Las situaciones de tormenta también han sido clásicamente relacionadas con las EAA, pero en estas situaciones es muy frecuente el incremento en las concentraciones de esporas y pólenes. Los polutantes ambientales, especialmente las partículas procedentes de los motores diesel, han sido incuestionablemente asociados con incrementos de la frecuencia y gravedad de síntomas respiratorios. Pero es posible que la exposición a polutantes atmosféricos y/o domiciliarios coincida en el tiempo con el mayor riesgo de infección viral respiratoria. De todos modos, la dificultad para atribuir los cambios en los síntomas de asma a un único factor (polutantes atmosféricos, exposición a aeroalérgenos, circunstancias cli-

máticas) es evidente y, en cualquier caso, no hay contradicción entre el hecho de que una pobre calidad del aire (interior y exterior) y/o la exposición a aeroalérgenos puedan amplificar los efectos de la infección viral respiratoria. La gravedad de los síntomas experimentados durante la exposición a estos agentes externos puede depender de forma importante del grado de control de la enfermedad previamente conseguido por el paciente y, así, una gran parte de la variación en los síntomas de asma y las recaídas de ésta están en relación con la utilización adecuada o no de fármacos antiasmáticos.

### **¿Qué podemos hacer en la clínica diaria con relación a las infecciones virales y su papel en las exacerbaciones del asma?**

La mejor defensa frente a las infecciones virales sería la prevención primaria mediante la vacunación, pero por el momento, y para los virus asociados a recidivas asmáticas, sólo se dispone de la vacuna para el virus gripal. En el momento actual la mayoría de las guías del manejo del asma recomienda la vacunación antigripal en niños con asma<sup>54,55,56</sup> si bien no existe suficiente evidencia de los beneficios de dicha vacunación en niños con asma leve o moderada<sup>57,58</sup>. Otro asunto

diferente en el que no entramos es en los posibles beneficios sociosanitarios de una vacunación universal antigripal en la población pediátrica<sup>59,60</sup>. Algunos autores han sugerido, de forma muy cautelosa y preliminar, la posibilidad de que el empleo de inmunoglobulinas específicas anti-VRS, en los grupos de riesgo pudieran prevenir tanto la BQL por VRS como asma subsecuente asociado<sup>61</sup>.

Aparte de estas, por ahora, débiles estrategias de prevención primaria, en el momento actual es la prevención secundaria lo que está asequible para el clínico. Si en el asma, sea cual sea el mecanismo patogénico, la edad a la que acontece, o el tipo de infiltrado celular que se objetiva en la vía aérea, lo que subyace es un fenómeno inflamatorio, con importante carga de infiltrado celular diverso, multiplicidad de quimioquinas e infinidad de mediadores químicos, responsables en mayor o menor medida de los fenómenos fisiopatológicos de dicha enfermedad, el principal objetivo terapéutico deberá centrarse en una disminución de la inflamación y/o sus efectos más inmediatos.

Actualmente, como medicación antiinflamatoria de máxima eficacia general, y particularmente en el asma, disponemos de los esteroides, que por vía inhalatoria han demostrado efectividad y seguridad,

tanto en niños como en adultos. Nos centraremos en primer lugar en el broncoespasmo postbronquiolitis en lactantes. Reijönen y cols<sup>62</sup> evaluaron el número de episodios de "jadeo", diagnosticados por médico, el número de hospitalizaciones y el número de días con síntomas, en 100 niños menores de 24 meses tratados 34 con cromoglicato 16 semanas; 34 con budesonida inhalada 16 semanas y 32 niños en el grupo control. El número de episodios de jadeo durante las ocho semanas siguientes fue significativamente diferente: grupo cromolyn sódico (19%), grupo de budesonida (16%), grupo control (47%). Se demostró una disminución significativa de las hospitalizaciones por obstrucción bronquial en el grupo con budesonida ( $p < 0,05$ ), pero el número de días con síntomas no fue diferente entre los tres grupos. Ritcheter y cols<sup>63</sup> estudian a 40 niños entre 4 y 41 meses con BQL VRS+; 21 recibieron budesonida nebulizada seis semanas, 19 placebo; valoraron síntomas respiratorios en los seis meses posteriores. No hallaron diferencias clínicas ni en la fase aguda ni en el seguimiento posterior. En España, Callenblecua y cols<sup>64</sup> se preguntan: ¿el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante tres meses, después de una BQL leve, disminuye la incidencia y/o la gravedad de los episodios de sibilancias

durante los siguientes 12 meses? Observan a niños menores de 12 meses ( $n = 94$ ) diagnosticados de BQL leve, 47 de ellos tratados con beclometasona inhalada (250 mg/12 horas) desde los ocho días siguientes al diagnóstico de BQL, manteniendo el tratamiento durante tres meses, frente a 47 sin tratamiento. Valoran el número y la gravedad de episodios de sibilancias durante el período de intervención (tres meses) y durante el período de seguimiento (12 meses). El 67% presentó episodios de sibilancias durante el período del estudio y no hallaron diferencias significativas entre grupos. Kajosaari y cols<sup>65</sup> distribuyen a 117 niños (media 2,6 meses), hospitalizados por BQL en tres grupos de tratamiento: grupo I, sólo tratamiento sintomático; grupo II, tratamiento sintomático más budesonida 500 mg tres veces al día durante siete días, en la fase aguda; y grupo III, tratados con budesonida 500 mg dos veces al día durante dos meses. En el seguimiento telefónico a los dos y seis meses y a los dos años, encontraron diferencias significativas a favor de los dos grupos de tratamiento.

Más recientemente se han llevado a cabo estudios con mejor diseño y mayor potencia estadística, no centrados necesariamente en el manejo posbronquiolitis, sino en el control del broncoespasmo re-

currente entre lactantes y preescolares, empleando corticosteroides inhalados (CCSI) frente a placebo o cromoglicato, durante períodos largos de tiempo (entre 3 y 12 meses). Los resultados de dichos trabajos demuestran que los CCSI son efectivos en la reducción de los síntomas asmáticos en niños de alto riesgo de broncoespasmo recurrente<sup>66,67,68</sup>. En el *Childhood Asthma Management Program Study (CAMP)*<sup>69</sup> se trató a 1.041 niños de 5 a 12 años con budesonida 200 µg dos veces al día durante aproximadamente cinco años. Se demostró mejoría de la hiperreactividad bronquial inicialmente, pero desapareció gradualmente en torno a los cuatro meses tras la supresión del tratamiento. Desde entonces, muchos clínicos se hicieron la siguiente pregunta: ¿una intervención más temprana conseguiría mejores resultados?<sup>70</sup> Para dar respuesta a este importante interrogante, Guilbert y cols<sup>71</sup> estudian a 285 niños de 2-3 años con "riesgo de desarrollo de asma" según los criterios siguientes<sup>72</sup>: episodios de broncoespasmo frecuentes (cuatro o más en el último año), más uno de los siguientes: historia parental de asma o historia personal de dermatitis atópica, o dos de los siguientes: rinitis alérgica, eosinofilia periférica o broncoespasmo sin catarro previo. Los distribuyen aleatoriamente en dos grupos: tratados con flu-

ticasona 88 µg dos veces al día, frente a placebo, durante dos años, más un año de observación sin tratamiento. Durante el período de tratamiento, el empleo de CCSI se asoció a una mayor proporción de días libres de síntomas y a una menor tasa de recaídas ( $p < 0,001$ ). Esta mejoría se fue atenuando hasta neutralizarse, durante el año de seguimiento sin tratamiento. Objetivaron una velocidad de crecimiento disminuida durante el período de tratamiento activo respecto al placebo, aunque fue seguida de una recuperación de dicha velocidad tras la supresión del fármaco. Finalmente, el incremento de la talla fue de 0,7 cm menos en el grupo tratado frente al grupo placebo. Estos datos sugieren que el curso natural del asma en lactantes y preescolares con riesgo de desarrollar asma posterior no se modifica por dos años de tratamiento con corticoides inhalados, aunque el tratamiento, sin embargo, redujo la "carga" de enfermedad. Proponen que el tratamiento con esteroides inhalados puede ser utilizado para el control de los síntomas, pero no con la idea de prevenir el asma posterior en niños de riesgo. Bisgaard y cols<sup>73</sup>, en un intento de comprobar si los corticoides inhalados (budesonida 400 µg/día) durante los episodios de broncoespasmo agudo, administrados desde el tercer día del comienzo de los

síntomas y mantenidos durante dos semanas, podría retrasar la progresión del broncoespasmo recurrente, comprobaron que este esquema terapéutico no afectó al curso natural del asma en esta edad, y tampoco alteró los síntomas de forma significativa en el corto plazo.

Como resumen de estos trabajos tan diferentes en su diseño podemos concluir que el asma de los lactantes y preescolares, debida fundamentalmente a virus, puede beneficiarse sólo parcialmente del tratamiento con corticosteroides inhalados, sin que ellos alteren el curso natural de la enfermedad y con potencial efecto sobre el crecimiento somático. Finalmente, algunas investigaciones concluyen que dichos fármacos podrían no prevenir suficientemente las EAA que acompañan a las infecciones virales respiratorias<sup>74-76</sup>. De todos modos, insistimos en que la interpretación de dichos estudios debe ser cautelosa, pues los resultados no son unánimes.

Si tanto en la BQL como en el broncoespasmo recurrente de lactantes y preescolares, que a menudo sigue a aquella, se ha confirmado fehacientemente la producción incrementada de LT, parece lógico que moléculas que antagonizan sus efectos hayan sido empleadas para el tratamiento en estas situaciones.

Es conocido el estudio de Bisgaard y cols<sup>77</sup> que emplea montelukast en la fase de recuperación de la BQL; 130 niños (3-36 meses), hospitalizados por BQL, distribuidos aleatoriamente para tratamiento con montelukast, 5 mg/día, durante 28 días, comenzando el tratamiento en los primeros siete días del debut, frente a placebo. El grupo con montelukast estuvo libre de síntomas el 22% de días frente al 4% en grupo placebo ( $p = 0,015$ ). La tos diurna fue significativamente reducida en el grupo tratado ( $p = 0,04$ ). Las EAA estuvieron demoradas en el grupo tratado frente a placebo ( $p < 0,05$ ). Otro amplio estudio en 689 niños de 2 a 5 años con asma persistente, dirigido por la Dra. Knorr<sup>78</sup>, empleó montelukast (4 mg/día) frente a placebo (doble ciego) durante un período de tres meses, con un período posterior de 36 semanas (en régimen abierto) para valoración de la tolerabilidad del fármaco. Demostró mejoría significativa en los síntomas diurnos (tos, broncoespasmo, dificultad respiratoria, limitación actividad física), en la prevalencia de síntomas de asma nocturnos, en la proporción de días sin asma, en la necesidad de beta-agonistas, o esteroides orales, en la evaluación global por médicos y en el recuento periférico de eosinófilos. Durante las 36 semanas de trata-

miento controlado en régimen abierto, para estudiar la tolerabilidad a largo plazo, montelukast fue generalmente bien tolerado. En un estudio clínico, doble ciego, controlado ("PREVIA study")<sup>79</sup>, que incluía a 549 niños de 2 a 5 años, de 12 meses de duración, demostró que montelukast redujo la tasa de EAA en un 32%, la tasa global de utilización de corticoides inhalados en un 40% y retrasó el tiempo hasta la primera recaída. Del mismo modo fue bien tolerado, sin más incidencias adversas que en el grupo placebo.

## Conclusiones

Podemos concluir destacando que los niños que experimentan episodios recurrentes de broncoespasmo inducido por virus durante la infancia tienen mayor riesgo de desarrollar asma; las infecciones virales son el principal desencadenante de las EAA<sup>80</sup>. Entre las herramientas de que disponemos los clínicos con respecto a las EAA en preescolares y ligadas a infecciones virales, debiéramos estar atentos a la administración de inmunoglobulina Palivizumab en los lactantes de riesgo, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias<sup>81</sup>. Desde el ámbito de la Atención Primaria<sup>82</sup> sería importante promover la vacunación antigripal en niños mayores de 6 meses,

cuando estimemos un riesgo razonable de asma en el niño. Finalmente, en lactantes en riesgo de desarrollar asma y/o broncoespasmo recurrente, porque presenten frecuentes episodios y tengan antecedentes de dermatitis atópica y/o familiares de primer grado con asma o atopia, procederemos a la administración a medio o largo plazo de fármacos protectores (también llamados "controladores") de los efectos de la inflamación en la vía aérea. Optaremos por el montelukast para disminuir los síntomas con los menores efectos secundarios, o bien elegiremos los esteroides inhalados en la dosis más baja posible. Ambas opciones no son excluyentes y en casos graves pueden ser complementarias en los niveles más graves. El periodo de administración será variable, pero siempre se promoverán periodos largos, medidos más en meses que en semanas, teniendo en cuenta la época del año, de más o menos riesgo de recidivas por infecciones respiratorias, el hábitat del niño (tabaquismo y asistencia a guarderías principalmente) y, por supuesto, la evolución del niño. Es opinión personal del autor que no debemos esperar demasiado tiempo para instaurar un tratamiento profiláctico en el asma de los preescolares, pues sea cual sea el fenotipo de asma del niño, la mejoría de la situación clínica es, en verdad,

posible e importante para su desarrollo somático y la calidad de vida del niño y su familia. Son de utilidad los consensos y guías que proporcionan recomendaciones para la elección de fármacos en el asma, aunque las clasificaciones de grave-

dad pueden diferir entre unas y otras y pueden ser discutibles. Es de destacar la Pocket Guide For Asthma Management de la Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>83</sup>, como una de las más utilizadas internacionalmente.

---

## Bibliografía

1. Sirvent Gómez J, González Pérez-Yarza E. Fisiopatología, diagnóstico y evaluación del paciente asmático En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de neumología infantil. Madrid: Ergón; 2003. p. 567-98.
2. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:946-52.
3. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225-9.
4. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61:722-8.
5. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:557-62.
6. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225-9.
7. Message SD, Johnston SL. Viruses in asthma. *Br Med Bull*. 2002;61:29-43.
8. Arruda E, Pittkaranta A, Witek Jr. TJ, Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2864-8.
9. Monto SA. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002;(Suppl 112):S4-12.
10. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis*. 2003;187:1314-8.
11. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:75-82.
12. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Holberg CJ, Halonen M, Morgan W, et al. Tuscon children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-75.
13. Rakes GP, Arrida E, Ingram JM. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:785-90.
14. Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med*. 2002;112 (Suppl 6A): S19-27.
15. Hogg J. Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung

disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;Suppl 160:S26-8.

16. Lemanske Jr. RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111 (Suppl): S502-19.

17. Arthur E, Varner AE. Increase in allergic respiratory diseases survival of the fittest? *Chest.* 2002;121:1308-16.

18. Navas L, Wang E, De Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr.* 1992;21:348-54.

19. Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA. Rhinovirus-induced interferongamma nd airway responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1091-4.

20. Tan Wan C. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;11:21-6.

21. Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJ, Brahm JJ, Dick EC, Sterk PJ, et al. Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1015-23.

22. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, De Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr.* 2000;89:654-60.

23. Wolff D, Fiedelman W. *J Pediatr Pharm Pract.* 1999;4:23.

24. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-7.

25. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncy-

tial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;14;354:541-5. Comment in: *Lancet.* 1999;14;354:527-8; *Lancet.* 1999;4;354:1997-8.

26. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137-41.

27. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J.* 2002;20:1277-83.

28. Taussig 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;129:1219-31.

29. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus Bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:801-3.

30. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest.* 2002;122:761-3.

31. Openshaw P. Potential mechanisms causing delayed effects of respiratory syncytial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;Suppl 163:S10-3.

32. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;8:199-204.

33. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:633-9. Epub 2003 May 28.

34. Kimpen JL. Respiratory syncytial virus and asthma the role of monocytes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;Suppl 163:S7-9.
35. Heaton T, Rowe J, Turner S, Aalberse RC, De Klerk N, Suriyaarachchi D, et al. An immunological approach to asthma: identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet.* 2005;365:142-9.
36. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;Suppl 163:S18-21.
37. Jartti T, Van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet.* 2002;360:1393-4.
38. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni, Noga Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:320-4.
39. Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, Carper HT, Patrie J, Crowe JE. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1311-2.
40. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350:443-50.
41. Van den Hoogen BG, Van Doornum GJ, Fockens JC. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 2003;188:1571-7.
42. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19:569-84.
43. Van Schaik SM. Increased production of IFN- $\Lambda$  and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:630-6.
44. Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:555-8.
45. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC, Welliver RC. Increased production of IFN- $\Lambda$  and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:630-6.
46. Le Burgeois M, Goncalves M, Le clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest.* 2002;122:791-7.
47. Van Schaik SM, Welliver RC, Kimpen JL. Novel pathways in the pathogenesis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:131-8.
48. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics.* 2001;107:381-90.
49. Kim CK, Koh JY, Han TH, Kim do K, Kim BI, Koh YY. Increased levels of BAL cysteinyl leukotrienes in acute RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2006;95:479-85.
50. Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, Di Marco A, Tripodi S, Colistro F, et al. Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:285-91.
51. Hales S, Lewis S, Slater T. Prevalence of asthma symptoms in relation to climate in New Zealand. *Environ Health Perspect.* 1998;106:607-10.
52. Weiland SK, Husing A, Strachan DP. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* 2004;61:609-15.

53. Dales RE, Cakmak S, Judek S. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:303-6.
54. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-6):1-40.
55. Lora Espinosa A, Fernández Carazo C, Jiménez Cortés A, Martín Vázquez JM, Pérez Frías J, Pérez Martín AF, y cols. Asma en la edad pediátrica. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2003.
56. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr*. 2001;138:306-10.
57. Bueving HJ. Is influenza vaccination in asthmatic children helpful? *Clin Exp Allergy*. 2006;36: 21-5.
58. Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:488-93.
59. AAP. Policy statement. Recommendations for influenza immunization of children anonymous. *Pediatrics*. 2004;113:5.
60. Riechert TA, Sugaya N, Fedson DS. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344:889-96.
61. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Kimpen J. Palivizumab use decreases risk of recurrent wheezing in preterm children. Presented at: 14th European Respiratory society annual congress; September 4-8. 2004; Glasgow, Scotland. Abstract nº 1349.
62. Tiina Reijonen MD. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;50:512-7.
63. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr*. 1998;32:849-53.
64. Callen Blecua M, Aizpurua Galdeano P, Ozcoide Erro I, Mancisidor Aguinagalde L, Guedea Adiego C, Busselo Ortega E, y cols. Glucocorticoides inhalados y sibilancias postbronquiolitis. *An Esp Pediatr*. 2000;52:351-5.
65. Kajosaari M. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:198-202.
66. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:126-31.
67. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics*. 2004;113:e87-94.
68. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:111-5.
69. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-63.
70. Antépara Ercorea I, Gamboa Setién P, Jáuregui Presa. Tratamiento temprano del asma. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2003;4:33-9.
71. Guilbert TV, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term

inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:1985-97.

72. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.

73. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354:1998-2005.

74. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 1997;315:858-62.

75. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet.* 1999;353:364-9. Erratum in: *Lancet.* 1999;353:758.

76. Grunberg K, Sharon RF, Sont JK, Veen JC, Van Schadewijk WA, De Klerk EP, et al. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma: effect of treatment with inhaled corticosteroids before and during experimental infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1816-22.

77. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchio-

litis. The Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus; Copenhagen Studies on Asthma in Childhood (COPSAC). *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:379-83.

78. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001;108:1-10.

79. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-22. Epub 2004 Nov 12.

80. Proud D, Chow CW. Role of viral infections in asthma and COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;[Epub ahead of print].

81. Wagner S, Vann JJ, Liu GL, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid program. *Pediatrics.* 2004;114:1612-9.

82. Rickert D, Santoli J, Shefer A, Myrick A, Yusuf H. Influenza vaccination of high-risk children what the providers say. *Am J Prev Med.* 2006;30:111-8.

83. Global Initiative For Asthma. Based On The Workshop Report: Global Strategy For Asthma Management And Prevention Updated (2005). Disponible en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

