

# Bronquiolitis vírica en la infancia y desarrollo de asma

---

M.<sup>a</sup> LUZ GARCÍA GARCÍA

Jefe de Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

marialuz.hso@gmail.com

## RESUMEN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Diversos estudios han demostrado que las infecciones respiratorias virales en los primeros meses de la vida, en especial la bronquiolitis vírica, se asocian con el desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma en etapas posteriores e incluso en la vida adulta. El virus respiratorio sincitial y sobre todo el rinovirus juegan un papel fundamental en la patogenia del asma en los niños, aunque los mecanismos subyacentes aún no se conocen bien y podrían ser diferentes para ambos virus.

Palabras clave: bronquiolitis, asma, virus respiratorios, virus respiratorio sincitial, rinovirus.

## Introducción

El asma es la enfermedad inflamatoria pulmonar crónica más frecuente. Su prevalencia continúa aumentando, en especial en los países que han adoptado el estilo de vida occidental, y supone un enorme impacto tanto económico como sanitario en todo el mundo.

Las pruebas científicas actuales sugieren que los dos componentes esenciales del fenotipo asmático son la inflama-

ción bronquial, (fundamentalmente a expensas de linfocitos T, eosinófilos y mastocitos) y el remodelado de las vías aéreas, caracterizado por cambios estructurales que afectan a la capa epitelial, la subepitelial, al músculo liso de la vía aérea y a los vasos bronquiales<sup>1</sup>. Estos cambios fisiopatológicos son el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, entre los que se incluyen alérgenos, contaminantes ambientales y agentes infecciosos. Aunque las infecciones bacterianas se han relacionado

con el asma, no cabe duda de que las infecciones virales las superan en frecuencia y probablemente en importancia. Los virus pueden actuar no sólo como desencadenantes de una exacerbación en un paciente asmático, sino también como inductores o facilitadores del desarrollo a largo plazo de la enfermedad asmática.

## Asociación entre infección respiratoria viral en la infancia y desarrollo de asma

Todos los niños, sin excepción, sufren infecciones respiratorias virales en los primeros años de la vida y entre un 30 y un 50% de ellos presentan, como manifestación clínica asociada, afectación de las vías aéreas intrapulmonares, con sibilancias u otros síntomas de distres respiratorio<sup>2</sup>. Gracias al uso de métodos de diagnóstico molecular, se puede identificar un patógeno viral en la mayoría de estos episodios. Los más frecuentemente identificados son el virus respiratorio sincitial (VRS), el rinovirus y el metapneumovirus (HMPV)<sup>3,4</sup>. El VRS predomina particularmente en lactantes menores de 6 meses con bronquiolitis, en los que puede alcanzar hasta el 80% de los casos en época epidémica<sup>5</sup>. Posteriormente, a partir de los 12 y sobre todo de los 24 meses, el rinovirus adquiere un papel más relevante, suponiendo entre el 50-80% de los episodios de sibilancias en los niños en edad escolar<sup>6</sup>.

La bronquiolitis es la infección viral asociada a sibilancias más frecuente en la infancia y comparte algunas características clínicas con el asma. Además, la bronquiolitis es un antecedente frecuente en los niños que más tarde desarrollan sibilancias recurrentes o asma. De hecho, dependiendo del diseño del estudio, de la gravedad del episodio agudo y de la duración del seguimiento de los pacientes, aproximadamente un tercio de los niños que presentan sibilancias en los primeros 3 años de vida, continuarán presentando sibilancias recurrentes después de esta edad<sup>7,8</sup>.

La asociación epidemiológica entre bronquiolitis vírica en la infancia y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma ha sido motivo de estudio y polémica desde hace décadas. Fue descrita inicialmente por Wittig y Glaser<sup>9</sup> en 1959, pero la diferente metodología empleada en los estudios que han evaluado esta asociación, ha dificultado la

obtención de conclusiones que inequívocamente demuestran que la bronquiolitis viral en la infancia supone un riesgo elevado para el desarrollo de asma. Sin embargo, en los últimos años varios estudios prospectivos ya clásicos<sup>10,11,12</sup> han mostrado que el antecedente de bronquiolitis por VRS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma diagnosticada por un médico. De ellos, el estudio de Sigurs et al<sup>12</sup> en Suecia, es hasta ahora el que ha realizado un seguimiento más prolongado, llegando en el último corte a los 18 años de edad. En él se incluyeron 47 lactantes menores de 1 año con bronquiolitis grave (hospitalizados) por VRS y 93 controles emparejados por edad y sexo. Los niños ingresados por bronquiolitis tuvieron una mayor prevalencia de asma y de sensibilización alérgica a los 3, 7 y 13 años comparados con el grupo control. A los 18 años el grupo de bronquiolitis mantenía una prevalencia significativamente más elevada de asma (39% vs 9%), de rinoconjuntivitis alérgica (43% vs 17%) y de sensibilización a alérgenos perennes (41% vs 14%). Además, los pacientes con antecedente de bronquiolitis presentaban a los 18 años peor función pulmonar que el grupo control, independientemente de si presentaban o no asma actual. Por último, los dos únicos factores de riesgo relacionados en este estudio de forma independiente con el diagnóstico de asma a los 18 años, fueron la bronquiolitis grave por VRS y la presencia de rinoconjuntivitis alérgica. Estos resultados muestran que la bronquiolitis grave por VRS en los primeros meses de vida se asocia con el desarrollo de asma, hiperrespuesta bronquial y sensibilización alérgica y sugieren que esta asociación se mantiene hasta la edad adulta.

Sorprendentemente, los resultados de otro estudio de seguimiento también clásico, (Tucson Children's Respiratory Study), muestran un resultado aparentemente contradictorio con el estudio sueco. En la cohorte de Tucson la bronquiolitis por VRS es, efectivamente, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma hasta los 11 años de edad, pero deja de serlo a la edad de 13<sup>10</sup>. Esta diferencia en el pronóstico a largo plazo podría estar relacionada con la diferente gravedad del episodio agudo, ya que mientras que en el estudio de Sigurs todos los pacientes habían requerido ingreso, en la cohorte de Tucson se incluyeron pacientes mayoritariamente ambulatorios.

Parece por tanto que las sibilancias recurrentes tienden a resolverse en aquellos niños que presentaron una bronquio-

litis leve, mientras que el riesgo de persistencia de los síntomas y de desarrollo de asma es mayor en los que sufrieron un episodio lo suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario, así como en los menores de 6 meses y en los que presentan sensibilización alérgica precoz<sup>13</sup>.

## Tipo de virus respiratorio y progresión a asma

Los estudios iniciales que evaluaron el desarrollo de asma tras un episodio de bronquiolitis se centraron en el papel de VRS, ya que con los métodos diagnósticos disponibles entonces, el rinovirus se identificaba con escasa frecuencia en niños pequeños, y otros virus como el HMPV o HBoV ni siquiera se habían descrito.

### Infección por VRS y desarrollo de asma

Distintos estudios prospectivos de cohortes con seguimiento de niños hospitalizados por bronquiolitis y niños sin este antecedente han mostrado la asociación epidemiológica indiscutible entre padecer una bronquiolitis por VRS y el desarrollo de asma a lo largo de la infancia. Los estudios llevados a cabo por Sigurs et al<sup>12</sup>, como se ha comentado previamente, demostraron un riesgo 7,2 veces mayor de padecer asma a los 18 años tras una bronquiolitis grave por VRS en los primeros meses de vida.

En el estudio RBEL (The RSV Bronchiolitis in Early Life), en el que se incluyeron 206 lactantes ingresados por bronquiolitis por VRS, se observó que aproximadamente el 50% de ellos había sido diagnosticado de asma a los 7 años, apoyando también la asociación entre bronquiolitis grave por VRS y desarrollo posterior de asma<sup>14</sup>.

Por tanto, a la luz de las pruebas científicas actuales, parece indiscutible la asociación entre bronquiolitis grave por VRS y el desarrollo de asma en la infancia. Sin embargo, lo que aún está por dilucidar es si la infección por VRS es capaz de inducir un cambio en el huésped que aumente el riesgo posterior de asma o, si por el contrario, la bronquiolitis por VRS actúa simplemente como un marcador precoz de la predisposición al desarrollo de asma. En este sentido, se han publicado estudios contradictorios; algunos sugieren un papel causal del VRS en el desarrollo de asma<sup>15</sup>, mien-

tras que otros parecen indicar lo contrario<sup>16,17</sup>. Un reciente estudio prospectivo, multicéntrico, parece apoyar el papel causal de VRS al observar una reducción del 80% de las sibilancias recurrentes en niños prematuros con historia familiar de asma y/o atopía, que habían recibido profilaxis con palivizumab, un anticuerpo monoclonal empleado para la profilaxis de la infección por VRS. Curiosamente, este efecto protector no se observó en los niños sin antecedente de atopía, sugiriendo que el VRS puede tener un papel causal en la patogenia de las sibilancias recurrentes solo en ausencia de predisposición genética para la atopía. En contra de este posible papel causal de la bronquiolitis, otro estudio epidemiológico realizado en gemelos monocigóticos, discordantes para el antecedente de bronquiolitis grave por VRS, no encontró diferencias en la frecuencia de asma, en la función pulmonar o en los niveles de óxido nítrico a los 7 años entre los hermanos con y sin antecedente de ingreso por bronquiolitis<sup>16</sup>. Por último otro estudio reciente, (Copenhagen Prospective Study of Asthma in Childhood), apoya la hipótesis de que las infecciones virales precoces son un marcador de predisposición atópica y no la causa del desarrollo de asma. Los investigadores siguieron a una cohorte de recién nacidos hijos de madres asmáticas y midieron la función pulmonar y la respuesta a metacolina al mes de vida, antes de presentar ningún síntoma respiratorio, observando que los niños que posteriormente desarrollaron bronquiolitis grave, tenían ya a la edad de un mes hiperrespuesta bronquial, que precedía a la bronquiolitis<sup>18</sup>.

Es probable que ambas hipótesis, bronquiolitis como causa o bien como marcador de asma, no sean mutuamente excluyentes. Actualmente se piensa que las infecciones graves por VRS en un periodo crítico del desarrollo inmunológico y pulmonar podrían afectar negativamente estos procesos, resultando en el desarrollo de asma e incluso de sensibilización alérgica a medio y largo plazo.

### Infecciones por rinovirus y desarrollo de asma

El VRS continúa siendo el virus más frecuente en la causa de la bronquiolitis aguda del lactante. Sin embargo, el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular, fundamentalmente la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR), ha permitido conocer que otros virus respiratorios, como el rinovirus, también se asocian con bronquiolitis y probable-

mente con el desarrollo de asma<sup>19,20</sup>. El rinovirus es el agente más frecuente del resfriado común y hasta hace unos años se pensaba que las infecciones por este virus estaban limitadas a la vía aérea superior. Sin embargo, hoy se sabe que el rinovirus invade y se replica en el tracto respiratorio inferior, pudiendo dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la infección asintomática a la bronquiolitis, la crisis asmática o la neumonía lo suficientemente graves como para precisar ingreso<sup>21,22</sup>. En el caso de las bronquiolitis graves por rinovirus parece que la predisposición del huésped puede jugar un papel importante. En este sentido se ha observado que hasta el 50-80% de los niños hijos de familias atópicas que desarrollan sibilancias recurrentes, presentaron bronquiolitis por rinovirus en su primer año de vida<sup>23</sup>.

El estudio COAST es el más relevante hasta el momento en la evaluación de la asociación entre infección por rinovirus en los primeros años de vida y desarrollo posterior de asma<sup>24</sup>. En este estudio, en el que se ha seguido a una cohorte de 289 recién nacidos con alto riesgo de desarrollar asma, se ha observado que la infección de vías aéreas inferiores asociada a rinovirus es el principal factor de riesgo para presentar sibilancias recurrentes a los 3 y 6 años de vida, con una razón de probabilidades ("odds ratio") de 10 para la bronquiolitis por rinovirus frente a 2,6 para la bronquiolitis por VRS<sup>25</sup>. Los escolares con sibilancias por rinovirus, que además tenían sensibilización a neumoalergenos, tuvieron el máximo riesgo de asma a los 6 años. Además, los niños que presentaron sibilancias asociadas a rinovirus en los primeros 3 años de vida tenían peores valores de función pulmonar (FEV1, FEV0,5, FEF25-75) en comparación con otros virus o con los que nunca presentaron sibilancias<sup>26</sup>. Otros estudios han confirmado el papel de la bronquiolitis por rinovirus como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma a los 6 años de vida<sup>27,28</sup>.

Recientemente Jackson et al<sup>25</sup> evaluaron la relación causal entre la sensibilización alérgica y la infección precoz por rinovirus con el desarrollo de asma en el estudio COAST. Los resultados mostraron que la sensibilización alérgica precedía a las sibilancias por rinovirus, mientras que las infecciones por rinovirus no aumentaron la frecuencia de sensibilización alérgica. Esta relación apoya un posible papel causal para la sensibilización alérgica en el desarro-

llo de asma tras una infección por rinovirus. Sin embargo, dado que la cohorte del estudio COAST está compuesta por niños de alto riesgo atópico, estos datos necesitan ser confirmados en la población general.

## Comparación VRS y rinovirus

Los resultados del estudio llevado a cabo por Carroll et al<sup>29</sup> (The Tennessee Children's Respiratory Initiative), para evaluar si el asma materna se asocia con mayor riesgo y gravedad de la infección por rinovirus en comparación con la asociada a VRS, indica que el antecedente de asma materna aumenta el riesgo de presentar infecciones por rinovirus e incrementa su gravedad, pero no así la del VRS. Estos datos sugieren que los niños con sibilancias por rinovirus, tienen mayor probabilidad de presentar predisposición atópica, reflejada por una historia familiar positiva. Es posible que esta predisposición atópica module el incremento de riesgo de asma de los niños que presentan sibilancias por rinovirus en comparación con los VRS.

Debido a estas diferencias se especula que pueden existir dos mecanismos distintos: las bronquiolitis asociadas a rinovirus podrían ser más un marcador de predisposición para el asma y la atopia, mientras que las bronquiolitis por VRS podrían tener un mayor papel causal, especialmente en los casos graves con necesidad de ingreso hospitalario<sup>13,30</sup>.

## Infecciones por metapneumovirus humano y desarrollo de asma

El metapneumovirus humano se descubrió en el año 2001 y fue identificado en todo el mundo como una causa frecuente de infección respiratoria aguda, sobre todo en lactantes y niños pequeños<sup>31</sup>. Las infecciones agudas por HMPV son clínicamente muy similares a las producidas por VRS, pudiendo manifestarse como infecciones leves de vías altas, neumonía o bronquiolitis grave con necesidad de ingreso hospitalario. Dada la similitud clínica de la infección por HMPV con la producida por VRS, se ha pensado que la infección por HMPV también podría asociarse con el desarrollo de asma a largo plazo. Hasta la fecha solo un estudio ha evaluado la evolución a medio plazo de los niños ingresados por bronquiolitis por HMPV, encontrando

una frecuencia de sibilancias recurrentes al menos similar a la de los niños ingresados por bronquiolitis por VRS, en ambos casos 5 veces superior a la del grupo control<sup>32</sup>.

En resumen, parece evidente que los lactantes que presentan sibilancias con las infecciones respiratorias virales en los primeros años de la vida pueden desarrollar síntomas respiratorios persistentes y desarrollar asma en la edad escolar. El VRS y el rinovirus son los virus más comúnmente relacionados con las sibilancias y el asma. En el caso del rinovirus, la susceptibilidad del huésped reflejada por la atopia familiar y la sensibilización alérgica del niño, son factores muy importantes en el desarrollo de asma. Por el contrario, las infecciones por VRS se asocian con mayor riesgo de asma cuando son graves y se contraen en los primeros meses de la vida, jugando un papel mucho menos importante los antecedentes familiares de atopia.

## BIBLIOGRAFIA

- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus A, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004 10: 1095-1101.
- García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, De Cea JM, Casas I. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:585-91
- Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters H, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;44: 904-10.
- Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, Casas I. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883-7.
- Johnston S, Pattemore P, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-9.
- Martínez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, and Morgan W. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332: 133-8.
- Matricardi P, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008;32: 585\_592.
- Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy* 1959;30:19-23.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
- Sigurs N, Gustafsson P, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurgergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
- Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-52.
- Sagliani S. Viral infections and the development of asthma in children. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1:139-50.
- Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:91-100.
- Wu P, Dupont W, Griffin M, Carroll K, Mitchel E, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008,178:1123-9
- Poorisrisak P, Halkjaer L, Thomsen S, Stensballe L, Kyvik K, Skytthe A, et al. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest* 2010;138: 338-44.
- Thomsen S, van der Sluis S, Stensballe L, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik K, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: 1091-7.
- Chawes BL, Poorisrisak P, Johnston SL, Bisgaard H. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:354-61.
- Calvo C, García-García ML, Blanco C, Frías ME, Casas I, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:904-8.
- O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Díez-Padriza N, Morais L, Machevo S, Nhampossa T, Quintó L, et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. *PLoS One* 2013;8:e69370.
- Papadopoulos N, Bates P, Bardin P, Papi A, Leir S, Fraenkel D, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000;181: 1875-84.
- Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:904-8.

23. Jarthi, T., Lee, W., Pappas, T., Evans, M., Lemanske Jr, R. and Gern, J. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J* 2008;32: 314-20.
24. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
25. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
26. Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, Evans MD, Jackson DJ, Burton R, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:532-8.
27. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J* 2012 ;39:396-402.
28. Kusel, M., de Klerk, N., Kebabdz, T., Vohma, V., Holt, P., Johnston, S. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105-10.
29. Carroll, K., Gebretsadik, T., Minton, P., Woodward, K., Liu, Z., Miller, E. et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 1236-42.
30. Beigelman A, Bacharier LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:211-6.
31. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
32. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:458-64.