

## Expertos Invitados

### EL EXTRACTO DE PETASITA PODRÍA SER UTIL EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA Y DE LA RINITIS ALERGICA



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Andreas Schapowal**

Senior Lecturer. Oto-rhino-laryngology, allergology and clinical immunology, Landquart, Suiza

#### Introducción

La rinitis alérgica es un problema común de salud en todo el mundo, con una prevalencia de hasta un 16% en los países industrializados.<sup>1</sup> La petasita es una planta herbácea de la familia *Asteraceae* nativa de Europa, el norte de África y el sudoeste de Asia. El extracto de petasita Ze 339 se obtiene de una planta especial llamada *petzell*. La planta tiene menos cantidad de alcaloides pirrolizidínicos hepatotóxicos y se utilizan sólo las hojas. Los alcaloides pirrolizidínicos se remueven por completo mediante un proceso patentado por Zeller AG en Romanshorn, Suiza, de extracción con dióxido de carbono. El Ze 339 tiene propiedades antialérgicas al bloquear en forma dependiente de la dosis la síntesis de leucotrienos mediada por la enzima 5-lipooxigenasa y el calcio intracelular.<sup>2,3</sup>

Se realizó un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado para comparar la eficacia y la tolerancia de la petasita y de la cetirizina en 125 enfermos con rinitis alérgica intermitente.<sup>4</sup> La variable primaria de análisis fue la modificación, desde el inicio hasta el fin del estudio, en el puntaje de cada uno de los dominios en el cuestionario médico de evolución de la salud SF-36. Los puntos secundarios de análisis incluyeron el puntaje de impresión clínica global del profesional y el puntaje del SF-36 para el estado general. Se aplicó la prueba estadística de Mann-Whitney de dos colas. Al final del período de tratamiento ninguno de los puntajes en el grupo asignado a petasita fue más de un 10% peor respecto del grupo con cetirizina. Los parámetros secundarios de análisis también fueron comparables en los dos grupos de tratamiento. La incidencia global de eventos adversos fue similar con las dos terapias: 16% en el grupo con petasita y 17% en el grupo con cetirizina. Ningún evento pudo considerarse asociado con la petasita y todos se refirieron una o dos veces únicamente. Por el contrario, las dos terceras partes de los efectos adversos en el grupo de cetirizina fueron típicos de los antihistamínicos: sedación y fatiga. Después de 2 semanas, los efectos de la petasita y de la cetirizina fueron comparables en pacientes con fiebre del heno. La petasita produjo menos acción sedante que la cetirizina.

Para mostrar superioridad respecto del placebo y para comprobar si la eficacia y la seguridad del extracto de petasita Ze 339 se relacionan con la dosis, cuando se lo administra a pacientes con rinitis alérgica intermitente, se diseñó una comparación de grupos paralelos, prospectiva, aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo en 186 pacientes.<sup>5</sup> El grupo con la dosis más alta (n = 60) fue tratado con Ze 339 estandarizado a 8.0 mg de petasina total por comprimido, 1 comprimido, 3 veces por día; el grupo de dosis baja (n = 65) recibió Ze 339, 1 comprimido 2 veces por día y el grupo placebo, 1 comprimido, 3 veces por día. En el grupo de dosis baja, la segunda administración diaria fue de placebo. Todos los grupos fueron tratados durante 2 semanas consecutivas. La variable primaria de eficacia fue la modificación desde el inicio hasta el final del estudio (final de la segunda semana) de los síntomas referidos por el paciente en una escala visual analógica: "secreción de nariz, congestión nasal, prurito de nariz y de ojos y estornudos". Los

parámetros secundarios de eficacia fueron A) el puntaje de impresión clínica global, sección 1, gravedad de la entidad; 2, mejoría global, y 3, valoración de la relación riesgo-beneficio del tratamiento; B) cambio desde el inicio hasta el día 7 de terapia en la escala visual analógica de los síntomas matutinos, vespertinos y al mediodía, justo antes de recibir la medicación, y C) "índice de respuesta", definido como un cambio del 25% o mayor en la variable primaria desde el inicio hasta el final. Se trabajó con la hipótesis de la superioridad del extracto de petasita Ze 339 en relación con la dosis, hacia el momento final de análisis, en comparación con placebo. Para la variable primaria se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas de dos colas (prueba del orden de Mann-Whitney, prueba de Shapiro-Wilk). La mejoría en la variable primaria de análisis (referencia de los síntomas por el paciente) fue significativamente superior en los grupos de Ze 339, respecto del placebo, y se observó una relación significativa con la dosis entre las dos dosis activas de petasita Ze 339. Además, la valoración de eficacia del profesional también reveló superioridad en los grupos activos. El alivio sintomático se observó después de una semana, entre las dosis en el grupo de dosis alta –pero no en el grupo de dosis baja– mientras que los índices de respuesta global fueron significativamente superiores en ambos grupos activos en comparación con placebo. La incidencia y el tipo de efectos adversos fueron indistinguibles entre los grupos de tratamiento con el extracto y el placebo.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego de grupos paralelos se demostró la superioridad del extracto de petasita Ze 339 respecto del placebo y la falta de inferioridad, en comparación con fexofenadina (Telfast 180®).<sup>6</sup> La investigación se realizó en 330 enfermos con rinitis alérgica intermitente. La variable primaria de evolución fue el cambio en los síntomas desde el inicio hasta el final, durante el día. Los parámetros secundarios fueron: a) igual que la variable primaria (tarde/noche); b) valoración global por el profesional; c) índices de respuesta. La seguridad se monitoreó de cerca. El poder estadístico y el tamaño de la muestra se refirieron prospectivamente en el protocolo. Ambos tratamientos activos fueron individualmente superiores al placebo ( $p < 0.001$ ) en mejorar los síntomas de la rinitis alérgica intermitente, sin diferencias entre las dos terapias activas ( $p = 0.37$ ). La superioridad con respecto al placebo se vio igualmente durante la tarde/noche ( $p < 0.001$ ), por la propia valoración del profesional y por los índices de respuesta. Los dos tratamientos se toleraron bien. Después de los estudios mencionados se efectuó una investigación de vigilancia, poscomercialización. En otro estudio, los parámetros de asma alérgica se investigaron en un modelo murino de inflamación de la vía aérea.

### **Estudio de vigilancia poscomercialización**

La eficacia y la seguridad del extracto de hoja de petasita Ze 339 se estudiaron en pacientes con rinitis alérgica intermitente, entre enero y septiembre de 2004, en Suiza.<sup>7</sup> En este trabajo abierto de vigilancia poscomercialización, 580 enfermos de 6 a 90 años (mediana de 38 años) fueron tratados con 2 comprimidos de Ze 339 en promedio por día durante 2 semanas. El 57% ( $n = 329$ ) recibió Ze 339 como única medicación; 26% ( $n = 148$ ) recibieron una droga adicional y en 103 enfermos (18%) se indicaron dos fármacos adicionales. La rinorrea, los estornudos, la congestión nasal, el prurito de nariz y de ojos, los ojos rojos y la irritación de la piel se evaluaron en una escala visual analógica. Las manifestaciones de rinitis alérgica intermitente mejoraron en el 90% de los pacientes. Las diferencias observadas antes y después del tratamiento fueron significativas y clínicamente relevantes para todos los síntomas. La mejoría que se encontró al final del estudio estuvo inversamente relacionada con la gravedad de los síntomas descritos al inicio. La eficacia, la tolerancia y la mejoría en la calidad de vida se asociaron positivamente en un 80%, 92% y 80% de los pacientes, respectivamente. El 44% de los enfermos fue tratado simultáneamente con medicación antialérgica. Estas combinaciones no indujeron mejores efectos en comparación con la monoterapia con Ze 339. Se presentaron efectos adversos con una incidencia del 3.8%; las manifestaciones gastrointestinales fueron predominantemente inespecíficas. Los resultados de este trabajo de vigilancia poscomercialización coinciden con las observaciones referidas en los trabajos aleatorizados, a doble ciego, prospectivos y controlados con Ze 339 mencionados anteriormente según las normas de Buena Práctica Clínica. Se confirmó una vez más que el extracto de Ze 339 es eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica intermitente.

### **Ze 339 en un modelo murino de inflamación de la vía aérea**

Los trabajos preliminares con extracto de petasita Ze 339 en el modelo murino de asma alérgica inducida por antígeno revelaron que el Ze 339 tiene un efecto inhibitor sobre la hiperreactividad y el reclutamiento de eosinófilos en el lavado broncoalveolar (LBA) y los pulmones.<sup>8</sup> Mediante el uso del mismo modelo experimental se dilucidó la acción del Ze 339 en la terapia antiastmática en un amplio número de ratones, con puntos definidos de evaluación: hiperreactividad de la vía aérea (HVA), eosinofilia en LBA, producción de citoquinas, niveles de IgE total y específica, niveles de eotaxina en plasma y análisis histológico en relación con dosis de 10 µg, 30 µg y 100 µg. Las investigaciones se realizaron en Phenotec AG, Zug, Suiza; el patrocinador fue Zeller AG, Romanshorn, Suiza.

### **Métodos**

*Animales e inmunización.* Los ratones Balb/c de 6 a 8 semanas de vida –en grupos de 6 animales– fueron inmunizados dos veces por vía subcutánea, con intervalos semanales, con 0.4 ml de salina con 1 µg de ovoalbúmina (Ova) y 1.6 mg de aluminio. Una semana después de la segunda inmunización, el día 14, se efectuó la prueba de provocación intranasal –bajo anestesia intravenosa con ketamina– con 50 µl de Ova en una solución sin aluminio (10 µg) o solamente con salina como control. Los desafíos intranasales se efectuaron en tres días consecutivos.

*Hiperreactividad de la vía aérea (HVA).* La resistencia de la vía aérea se determinó con pletismografía corporal total.<sup>9</sup> La hiperreactividad bronquial a la metacolina en aerosol se investigó 24 horas después de la provocación con Ova. Los animales, despiertos, se colocaron en cámaras para pletismografía de cuerpo entero (Buxco Electronic, Sharon, EE.UU.). La metacolina en dosis de 100 mM se aerosolizó durante 1 minuto y se obtuvieron registros de la broncoconstricción de la vía aérea, mediante la pausa respiratoria aumentada (*enhanced respiratory pause* [PenH]) en períodos de 15 minutos. Se considera que la PenH es la fase de inclinación de las curvas de flujo torácico y de flujo nasal; el incremento de esta fase se correlaciona con mayor resistencia en el sistema respiratorio. La PenH se calcula mediante la fórmula  $PenH = (Te/RT-1) \times PEF/PIF$ ; donde *Te* es el tiempo de espiración; *RT* es el tiempo de relajación; *PEF* es el flujo espiratorio pico y *PIF* es el flujo inspiratorio pico.

*Lavado broncoalveolar (LBA).* Se realizó LBA 24 horas después de la última provocación con antígeno mediante la colocación de una cánula de la tráquea bajo anestesia con ketamina y con 4 lavados con PBS frío, de 0.5 ml cada uno. El fluido del LBA se centrifugó y el sobrenadante se congeló para la determinación de citoquinas. El sedimento (*pellet*) celular se resuspendió en PBS, se realizó recuento en cámara hematocitométrica y se efectuaron preparaciones por centrifugación con una citocentrífuga Shandon. Las células se evaluaron después de la fijación diferencial con May-Grunwald-Giemsa.

*Histología pulmonar.* Luego de la última provocación con Ova y después del LBA, los animales se sacrificaron. Se removió todo el pulmón y se fijó en solución al 4% de formaldehído para análisis microscópico estándar con hematoxilina-eosina (H&E) y con ácido periódico Schiff (PAS). La inflamación peribronquial, el infiltrado eosinofílico y la hipersecreción de moco se valoraron en una escala semicuantitativa de 0 a 5 puntos, por dos investigadores independientes.

*Determinación de la peroxidasa de eosinófilos (EPO).* El tejido pulmonar fresco se congeló y homegeneizó en solución *buffer*; se agregó el sustrato para la determinación de la actividad de la EPO.<sup>9</sup>

*Valoración de citoquinas en LBA y plasma.* En LBA se analizó la concentración de interleuquina (IL) 4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 e interferón (IFN) gamma, de la quimiocina RANTES y de la eotaxina. También se evaluó el nivel de eotaxina en plasma mediante ensayo enzimoinmunoensayo (ELISA) de Pharmingen y R&D, siguiendo las instrucciones del fabricante.

*Determinación de los niveles séricos de IgE.* La concentración de IgE total y específica en suero se conoció mediante ELISA.

*Administración de fármacos.* El extracto de petasita Ze 339 se administró en dosis de 10 µg (PET 10) 30 µg (PET 30) y 100 µg (PET 100) por vía intranasal (en 40 µl) antes de la provocación con el antígeno en ratones Balb/c sensibilizados con Ova, bajo anestesia leve con ketamina.

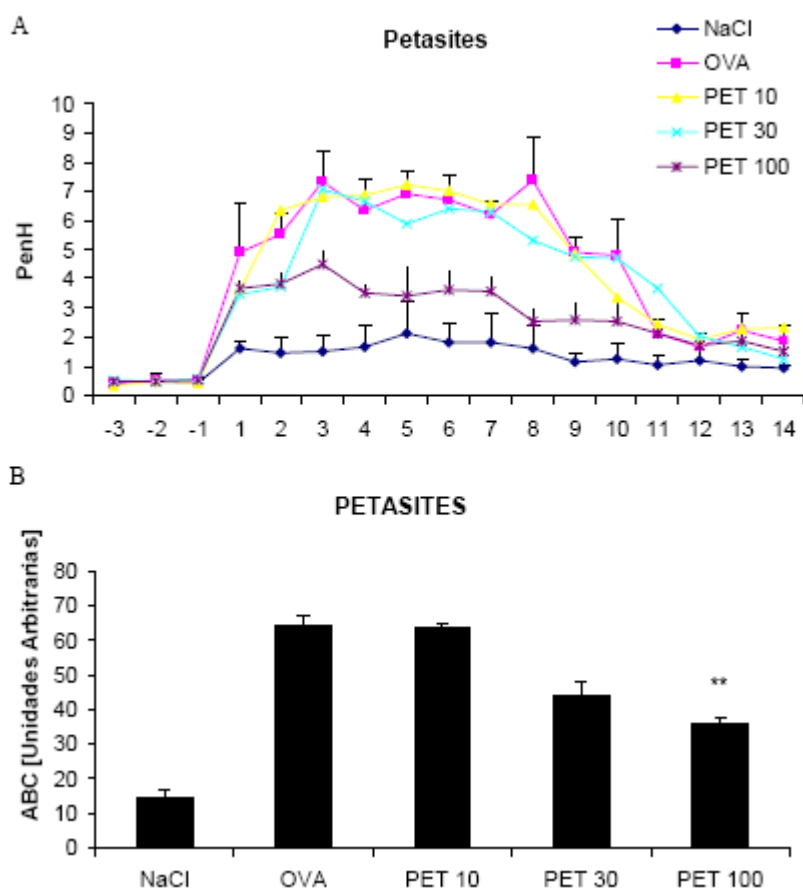
*Análisis estadístico.* Se usó la prueba de la t de Student para comparar las diferencias entre los grupos experimentales ( $p < 0.05$ ).

## Resultados

### *El extracto Ze 339 disminuye la HVA de la vía aérea*

El Ze 339 se administró por vía intranasal en dosis de 10, 30 y 100  $\mu\text{g}$  antes de cada provocación con antígeno en ratones Balb/c sensibilizados. La petasita inhibió en cierto grado la HVA inducida por metacolina; se muestran trazados individuales de PenH (figura 1A). El efecto inhibitor fue más marcado en la última fase, después de 5 minutos. El efecto de la dosis se obtiene mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de PenH en el tiempo (15 minutos), tal como se muestra en la figura 1B. El Ze 339 en dosis de 100  $\mu\text{g}$  causó una reducción significativa de la PenH ( $p < 0.05$ ). El Ze 339 tuvo un efecto significativo sobre la HVA inducida por metacolina en el sistema experimental.

Figura 1



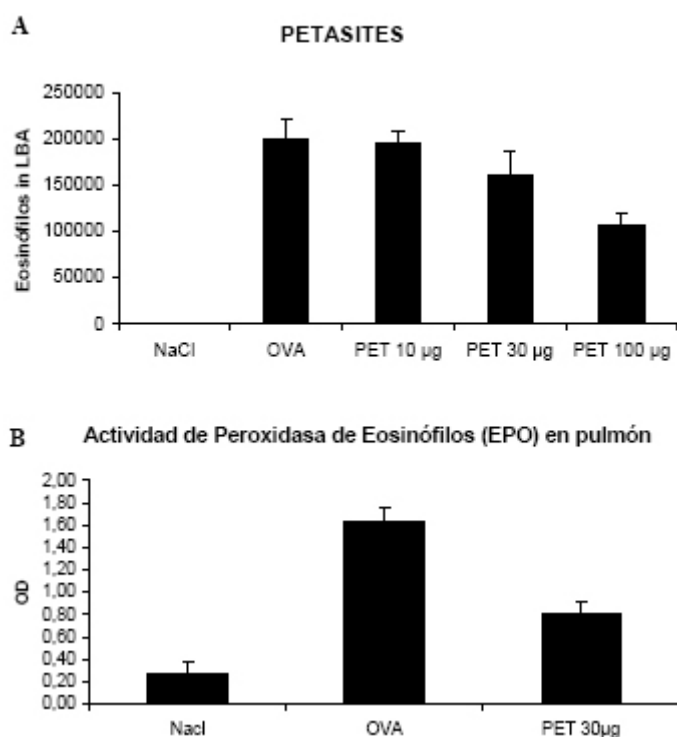
**Figura 1.** Hiperreactividad de la vía aérea (HVA) inducida por metacolina 24 horas después de la última provocación alérgica. A. HVA: La metacolina (100  $\mu\text{M}$ ) indujo HVA en controles que recibieron solución salina (HVA NaCL), OVA (HVA OVA) en ausencia o en presencia de drogas en niveles de 10, 30 y 100  $\mu\text{g}$ . Valores PenH, media y DS ( $n = 4$  por grupo). B. Efecto de dosis-respuesta (10-100  $\mu\text{g}$ ) de drogas sobre los valores PenH expresados como media del ABC  $\pm$  DS ( $n = 4$  ratones por grupo).

### *Menor reclutamiento de eosinófilos*

Se obtuvo LBA 24 horas después de la última provocación con antígeno. Se contaron las células y se prepararon muestras en citocentrífuga para recuento diferencial. El Ze 339, sólo en dosis de 100  $\mu\text{g}$ , inhibió significativamente el reclutamiento de eosinófilos ( $p < 0.05$ , figura 2B). El reclutamiento de eosinófilos se analizó posteriormente en tejido pulmonar mediante la determinación de la actividad de peroxidasa de eosinófilos (EPO). La petasita en dosis de 30  $\mu\text{g}$  inhibió la actividad de

la peroxidasa ( $p < 0.05$ , figura 2C). El Ze 339 inhibió la migración de eosinófilos al pulmón y su reclutamiento en LBA, cuando se lo usó en la dosis más alta.

Figura 2



**Figura 2.** Menor reclutamiento de eosinófilos en el lavado bronqueoalveolar (LBA) y pulmón a las 24 horas de la provocación antigénica. *A.* Efecto de la dosis de la droga (10-100 µg) sobre el reclutamiento de eosinófilos en LBA. *B.* Efecto de la droga sobre la actividad de la peroxidasa de eosinófilos (EPO) (media ± DS, n = 6 ratones por grupo).

#### Efecto sobre la secreción de citoquinas

Se obtuvo LBA para la determinación de citoquinas. Los niveles de IL-4, IL-5 y RANTES se redujeron en el LBA de los ratones tratados con Ze 339 en dosis de 30 µg ( $p < 0.05$ , figura 3 A-C). Se determinaron los niveles plasmáticos de eotaxina. La inmunización con Ova indujo un incremento en la concentración de eotaxina, que sin embargo no alcanzó significado estadístico. Los niveles de eotaxina no se redujeron por la administración de Ze 339 (figura 3D). Se midieron los niveles de IL-10 en LBA. La IL-10 se detectó después de la provocación con OVA pero no se modificó con la administración de Ze 339 en dosis de hasta 100 µg (figura 3E). El IFN gamma, la eotaxina y la IL-13 no fueron detectables en LBA en ningún grupo experimental (datos no mostrados).

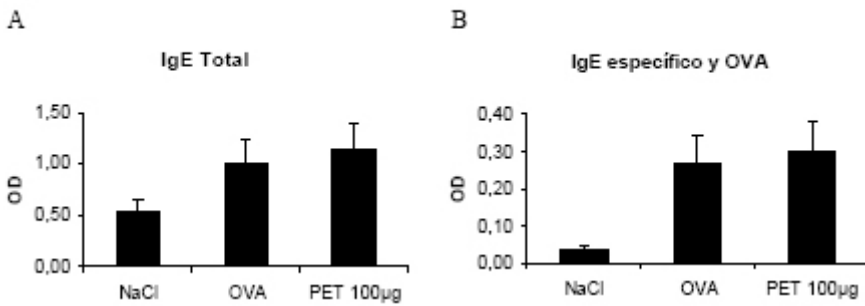
#### Figura 3

La administración de Ze 339 antes de la provocación antigénica en ratones sensibilizados inhibió la producción de citoquinas Th2. La disminución de la IL-4 e IL-5 podría ser importante para la menor infiltración de eosinófilos y la inflamación crónica.

#### Efecto sobre la producción de IgE

Se determinaron los niveles de IgE total y específica anti-OVA en suero. La administración de OVA tuvo un leve efecto sobre la concentración de IgE total y de IgE específica. El Ze 339 administrado en dosis de hasta 100 µg no tuvo efecto sobre los niveles de IgE (figura 4).

Figura 4

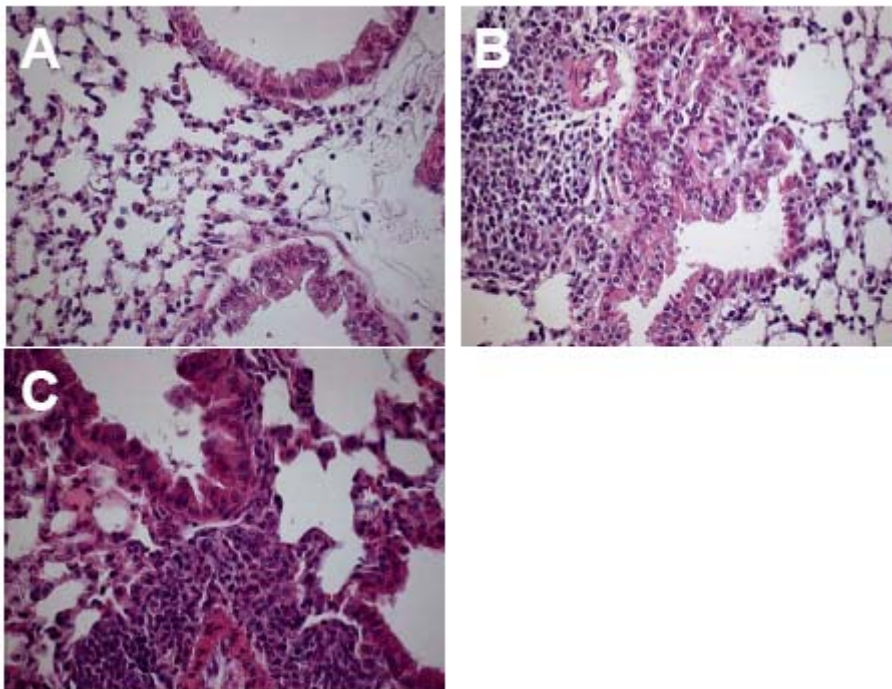


**Figura 4.** Niveles séricos de IgE total y específica 72 horas después de la última provocación. Los niveles séricos de IgE total (A) y específica inducida por OVA (B) no se modificaron con la administración de 100 µg a juzgar por la media  $\pm$  DS (n = 4 ratones por grupo).

*Reducción de la inflamación y de la hipersecreción de moco*

Se prepararon cortes microscópicos tres días después de la provocación con antígeno para investigar la morfología pulmonar. Los hallazgos microscópicos típicos se muestran en la figura 5: si bien los ratones sometidos a provocación antigénica mostraron gran infiltración eosinofílica y elevada producción de moco (B), los ratones provocados con solución salina tuvieron pulmones con arquitectura normal (A). Los ratones tratados con Ze 339 (C, D) mostraron una disminución de la inflamación y de la producción de moco. Las secciones pulmonares se analizaron luego semicuantitativamente con un puntaje de gravedad (0-5): se registró la magnitud de la inflamación peribronquial, la infiltración con eosinófilos y la hiperproducción de moco. El Ze 339, en dosis de 100 µg, inhibió el reclutamiento de eosinófilos y la producción de moco (tabla 1). Las investigaciones morfológicas avalan los hallazgos de los datos funcionales, especialmente en términos de menor reclutamiento de eosinófilos en LBA.

Figura 5



A- Salina, B- Sólo Ova, C- Ova con Petasites a 30 µg, se muestran cortes representativos

**Figura 5.** Secciones microscópicas representativas de controles y de OVA en ausencia y presencia de la droga. La infiltración de eosinófilos y la hipersecreción de moco se reducen con la administración de la droga, en dosis de 30 µg. A. solución salina; B. OVA únicamente; C. 30 µg de petasita.

Tabla 1- Petasites: Inflamación Eosinofílica e Hiperproducción de Moco  
Cuantificación de los efectos de *Petasites* sobre la inflamación alérgica en pulmón.

Evaluación microscópica de cortes de pulmón fijados y coloreados con hematoxilina y eosina y PAS (moco) con una escala semicuantitativa (0, sin cambios; 1-5 con gravedad creciente). Se dan los puntajes promedio (n: 5 ratones por grupo).

Grupo	#	Inflamación Eosinofílica	Infiltración de Eosinófilos	Hiperproducción de Moco
NaCl	1	1	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Promedio		0,2	0	0
SD		0,4	0	0
OVA	11	3	3	4
	12	3	4	2
	13	4	3	4
	14	2	3	3
	15	3	4	3
Promedio		3	3,4	3,2
SD		0,7	0,5	0,8
Petasites 10	51	2	4	3
	52	3	3	3
	53	3	4	4
	54	4	3	3
	55	3	2	4
Promedio		3	3,2	3,4
SD		0,7	0,8	0,5
Petasites 30	61	4	2	3
	62	2	4	4
	63	5	4	3
	64	3	3	2
	65	4	4	3
Promedio		3,6	3,4	3
SD		1,1	0,9	0,7
Petasites 100	71	2	2	2
	72	2	2	2
	73	2	2	1
	74	3	3	2
	75	4	2	2
Promedio		2,6	2,2	1,8
SD		0,9	0,4	0,4

Puntaje: 0 = Sin Cambios; 1-5 = Cambios con Gravedad Creciente

## Conclusión

El extracto de petasita Ze 339 mostró actividad antiinflamatoria en el modelo de asma inducido por OVA. El Ze 339 inhibió la hiperreactividad bronquial y el reclutamiento de eosinófilos. El Ze 339 redujo la patología pulmonar. Las citoquinas Th2, IL-4 e IL-5, así como el RANTES descendieron sustancialmente con la administración de Ze 339. Los niveles plasmáticos de IgE y de eotaxina no resultaron afectados. La inflamación pulmonar, el reclutamiento de eosinófilos y la hiperproducción de moco se atenuaron con el Ze 339. En conclusión, el Ze 339 inhibió varios parámetros de asma alérgica, esencialmente cuando se lo administró en dosis de 100 µg. Los resultados motivarán en el futuro estudios clínicos en seres humanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Savage J, Roy D. Allergic rhinitis: an update. *J R Soc Health* 2005; 15:172-175.
2. Thomet OA, Wiesmann UN, Schapowal A, Bizer C, Simon HU. Role of petasine in the potential anti-inflammatory activity of a plant extract of *petasites hybridus*. *Biochem Pharmacol* 2001; 61:1041-7.
3. Thomet, OAR, Schapowal A, Heinisch IVWM, Wiesmann UN, Simon HU. Anti-inflammatory activity of an extract of *Petasites hybridus* in allergic rhinitis. *Int Immunopharm* 2002; 2:997-1006.
4. Schapowal A on behalf of petasites study group. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic Rhinitis. *BMJ* 2002; 324:144-146.
5. Schapowal A on behalf of Petasites Study Group. Butterbur Ze 339 for the treatment of intermittent allergic rhinitis.

- Dose-dependent efficacy in a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:1381-1386.
6. Schapowal A on behalf of Petasites Study Group. Treating intermittent allergic rhinitis a randomized, placebo and antihistamine-controlled study of Butterbur extract Ze 339. *Phytother Res* 2005; 19:530-537.
  7. Kaeufeler R, Polasek W, Brattstroem A, Koetter U. Efficacy and safety of butterbur herbal extract Ze 339 in seasonal allergic rhinitis: postmarketing surveillance study. *Adv Ther* 2006; 23(2):373-384.
  8. Maillet I, Schnyder B, Moser R, Ryffel B, Brattstroem A, Schapowal A. Anti-allergic activity of a *Petasites hybridus* extract (Ze 339) in a murine model of airway inflammation. *J World Allergy Org* 2005; Suppl 1:84.
  9. Couillin I, Maillet I et al. Arthropod-derived histamine-binding protein prevents murine allergic asthma. *J Immunol* 2005; 173(5):3281-3286.



## ● PAPEL DE LAS INFECCIONES VIRALES EN EL ASMA



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Nikolaos G Papadopoulos**

Lecturer in Pediatric Allergy, Atenas, Grecia

### Introducción

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

### Infecciones respiratorias virales en el inicio del asma

Los estudios epidemiológicos avalan el concepto de que los síntomas asmáticos aparecen más frecuentemente durante los primeros años de vida, en particular antes de los 3 años. La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) es responsable de alrededor del 70% de todos los casos de bronquiolitis infantil, mientras que rinovirus, metapneumovirus, virus influenza y parainfluenza son causas menos comunes aunque posiblemente con igual importancia.<sup>1-3</sup> Los estudios sobre historia natural de las enfermedades obstructivas después de la bronquiolitis grave por VRS son frecuentes en la literatura.<sup>4-6</sup> Durante el seguimiento de una cohorte en la cual la bronquiolitis grave por VRS en la infancia fue el factor más importante de riesgo de aparición de asma,<sup>7</sup> hiperreactividad de la vía aérea (HVA) y sensibilización alérgica, Sigurs y col. recientemente mostraron que este efecto continúa también en los primeros años de la adolescencia.<sup>6</sup> En otro trabajo reciente, Korppi y col. evaluaron prospectivamente la evolución de las sibilancias infantiles en la edad adulta. El grupo de estudio estuvo integrado por 54 niños internados por bronquiolitis, 34 por neumonía sin sibilancias y 45 controles. Hallaron que los pacientes con bronquiolitis tenían mayor riesgo de presentar asma y mayor reactividad bronquial.<sup>8-9</sup> Igualmente, Gómez y col. estudiaron 71 individuos de 17 a 24 años y observaron que el antecedente de bronquiolitis puede ser un factor que predispone a elevada prevalencia de síntomas respiratorios e HVA.<sup>10</sup> Sin embargo, el hecho de que la influencia de la bronquiolitis por VRS sobre el riesgo de sibilancias recurrentes disminuya con el tiempo,<sup>4,11</sup> sugiere la participación de cofactores adicionales. Por otra parte, en uno de los trabajos más importantes, el efecto reducido del VRS a los 13 años no ocurre con otros virus o casos en los cuales no se detectan virus, probablemente por representar infecciones por rinovirus (RV).<sup>4</sup> Los RV podrían tener un papel trascendente en las bronquiolitis y se ha sugerido que pueden estar asociados con enfermedad más grave.<sup>2</sup> Un estudio reciente de Finlandia sugirió que los lactantes internados por bronquiolitis inducida por RV tenían 4 veces más riesgo de presentar asma durante los años escolares en comparación con niños en los que no se identificaban RV, aun después del control según otros factores de confusión.<sup>12</sup> Estos resultados confirman que los RV son agentes desencadenantes importantes de sibilancias en niños de menos de 2 años y que la participación de otros virus –distintos del VRS– en la aparición de asma merece mayor evaluación. Los modelos animales generalmente avalan la posibilidad de que la infección viral temprana podría predisponer directamente a reactividad persistente de la vía aérea. Los estudios del efecto de la edad sobre la respuesta a la infección por VRS en un modelo murino indicaron que aunque la infección primaria por VRS en ratones recién nacidos seguía la misma cinética viral que en adultos, los efectos de la reinfección eran menos graves cuando la infección primaria se retrasaba, fenómeno que sugiere que la infección por VRS a edades muy jóvenes tendría el potencial de originar anomalías en el

sistema inmunitario a largo plazo.<sup>13</sup> Schwartze y col. mostraron que cuando ratones BALB/c eran infectados por vía intranasal con VRS humano, el ARN genómico y mensajero persistía en los homogeneizados de pulmón.<sup>14</sup> La persistencia de patógenos en el pulmón podría perpetuar la inflamación, a su vez exacerbada por nuevas infecciones y probablemente ocasionando las características de reactividad aérea.<sup>15</sup> Sin duda, los estudios de intervención con agentes que evitan la infección por VRS ayudarán a distinguir entre causalidad y asociación en la aparición de enfermedades con sibilancias posbronquiolitis. Wenzel y col. mostraron que 13 niños que habían sido tratados profilácticamente 7 a 10 años antes con globulina inmune anti-VRS, en comparación con 26 controles, tenían mejor cociente entre volumen espiratorio forzado en un segundo/capacidad vital forzada, menos atopia y referían con menor frecuencia haber tenido alguna vez ataques de asma.<sup>16</sup> Se esperan estudios prospectivos más amplios y aleatorizados con anticuerpos monoclonales humanizados anti-VRS. El debate acerca de si la bronquiolitis por VRS es un factor causal de asma o simplemente identifica niños que están predispuestos a presentar patologías bronquiales obstructivas aún continúa.<sup>17</sup> En modelos teóricos y animales, las infecciones respiratorias graves que se producen durante los primeros años de vida pueden comprometer el proceso normal de maduración, la respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped y los mecanismos de control neural. También es posible que los lactantes susceptibles con menor función pulmonar o con vulnerabilidad genética presenten una respuesta anormal a los agentes infecciosos y, así, tengan infecciones respiratorias graves que influyen en la evolución a largo plazo.<sup>18</sup> La calidad del sistema inmunológico sistémico o de mucosas, con menor actividad antiviral o con compromiso de la regulación de la inflamación tisular, podría aumentar aún más el efecto de las infecciones virales sobre la funcionalidad pulmonar.<sup>19</sup> También es posible que la infección viral grave y los trastornos inmunológicos preexistentes, entre ellos atopia, influyan adicionalmente en la aparición de asma.<sup>20</sup>

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

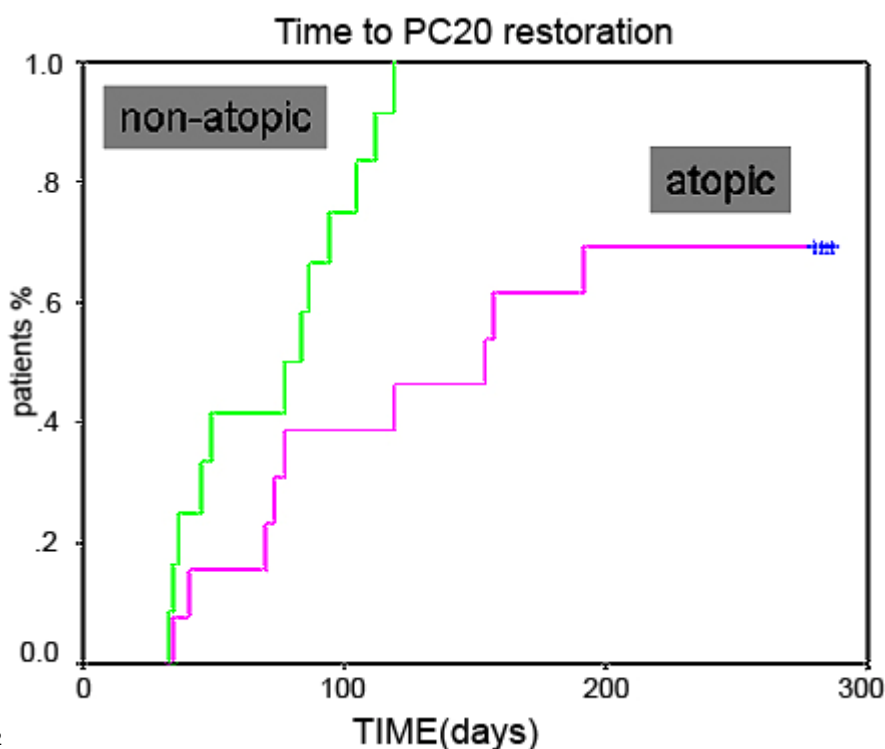
En familias grandes se detectaron indicios firmes de protección contra alergias y asma, un hecho que sugiere que las enfermedades infecciosas que se transmiten más probablemente en grandes familias podrían modular la maduración del sistema inmunitario y la aparición de alergia.<sup>21</sup> También hay información que indica que la exposición repetida a infecciones virales durante la primera infancia en los centros de cuidados diurnos podría reducir el riesgo de sensibilización alérgica.<sup>22</sup> Más aun, la exposición a niveles elevados de endotoxina, como se observa en granjas, se asocia con índices más bajos de alergia y con mayor número de células productoras de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) en sangre periférica.<sup>23,24</sup> En los casos mencionados previamente, la "poca" higiene reflejaría la exposición a una variedad de microorganismos de patogenicidad baja o sin patogenicidad en lugar de elementos microbianos no infecciosos o en combinación con éstos. Otros factores biológicos que podrían incluirse en el mismo contexto abarcan la exposición temprana a mascotas, los efectos de la flora intestinal y el mayor uso de antibióticos y probióticos.<sup>25,26</sup> Los datos específicamente relacionados con infecciones virales respiratorias y el inicio de los síntomas asmáticos, sin embargo, no son concluyentes. Unos pocos trabajos refirieron que las infecciones por patógenos específicos, como sarampión o micobacterias, se asociaban con índices menores de sensibilización a alérgenos y asma; empero, estos resultados no fueron posteriormente confirmados.<sup>27-30</sup> La atopia, el asma y la fiebre del heno se relacionaron inversamente con infecciones orofecales, originadas en los alimentos, como infección por *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y virus A de hepatitis (VHA) pero no con virus que se transmiten por otras vías (por ejemplo, sarampión y rubéola).<sup>31</sup> Llamativamente, la sensibilización cutánea al maní fue menos frecuente en los sujetos con anticuerpos contra el VHA, un hallazgo que indicaría que los niveles bajos de higiene podrían evitar la sensibilización atópica no sólo a inhalantes sino también a alérgenos alimentarios. Los resultados de un estudio de población en adultos daneses mostraron que aunque los anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y VHA se asociaban con menor prevalencia de atopia, las respuestas séricas de IgG a bacterias enteropatógenas como *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica* se acompañaban de una elevada prevalencia de atopia.<sup>32</sup> Estas observaciones motivan la posibilidad de que diferentes grupos de microorganismos ejerzan efectos distintos sobre el riesgo de atopia; otra alternativa es que el índice y no el tipo de infección sea más relevante, tal como lo propusieron Matricardi y Bonini.<sup>33</sup> En un estudio prospectivo de cohorte, Illi y col. sugirieron que las infecciones leves repetidas del tracto respiratorio alto y las infecciones virales de tipo herpes en los

primeros años de vida se relacionaban negativamente con asma a los 7 años. Inversamente, cuando las infecciones ocurrían en las vías aéreas bajas, el riesgo de asma aumentaba significativamente en relación dependiente de la dosis.<sup>34</sup> Otros estudios confirmaron el efecto deletéreo de las infecciones respiratorias bajas en los primeros años de vida en la incidencia de asma posterior; sin embargo, sin que se verificase en todos los casos el papel protector de las infecciones respiratorias altas.<sup>35</sup> Es posible que el efecto de las infecciones sobre la incidencia de asma y atopia dependa de la gravedad o del número acumulado, del estadio de maduración inmunológica y de la susceptibilidad del huésped. Estudios recientes en modelos animales mostraron que ciertos virus, como el VRS y el virus de neumonía de ratones, pueden aumentar las respuestas alérgicas de citoquinas Th2 mientras que otros (influenza) no lo harían.<sup>36</sup> Sin embargo, el pasaje a Th2 no sería el único elemento contribuyente en la aparición de enfermedades alérgicas. En un modelo murino, Dahl y col. encontraron que el IFN- $\gamma$  que surge como parte de la respuesta inmunológica primaria de adaptación a la infección por influenza aumentaba la sensibilización alérgica y la inflamación alérgica. Este efecto estaba mediado, al menos en parte, por células dendríticas (CD) polarizadas a Th1, productoras de IFN- $\gamma$ .<sup>37</sup> Se requieren más estudios para confirmar la magnitud en la cual las CD pueden influir en las respuestas inmunitarias después de las infecciones virales respiratorias. En conjunto, en lo que concierne al papel protector de las infecciones virales sobre la aparición de atopia/asma, todo indica que son necesarios estudios prospectivos con confirmación de laboratorio de las infecciones para poder evaluar el efecto individual y acumulado de diferentes microorganismos y de sus productos sobre la respuesta inmunológica y potencialmente sobre la incidencia de alergia y asma.

### **Exacerbaciones asmáticas inducidas por virus**

Si bien aún no se comprende con precisión el papel de los virus en la inducción o protección de alergia y asma, su participación en exacerbaciones asmáticas está bien establecida. El compromiso de virus respiratorios en las crisis de asma es una observación clínica frecuente; sin embargo, tal asociación sólo se estableció con certeza cuando se dispuso de métodos sensibles de detección viral, como reacción en cadena de polimerasa inversa (RT-PCR). Varios estudios recientes confirmaron la elevada proporción de casos de exacerbación asmática en asociación con infección viral, inicialmente propuesta por Johnston y col. en niños y Nicholson y col. en adultos.<sup>38-43</sup> Si bien muchos virus respiratorios pueden causar síntomas asmáticos, los RV son los que se detectan con mayor frecuencia, especialmente durante el otoño y, menos frecuentemente, en primavera.<sup>44</sup> Es probable que los individuos con asma no necesariamente tengan más resfríos; sin embargo es posible que presenten exageración de síntomas cuando están en contacto con virus respiratorios. Un estudio prospectivo de resfríos en parejas integradas por un sujeto atópico asmático y un individuo sano demostró que las infecciones causaban síntomas respiratorios bajos de mayor duración y más graves en los asmáticos; en cambio los parámetros sintomáticos en vías respiratorias altas no diferían entre los grupos.<sup>45</sup> Obviamente, la comprensión de los mecanismos de las exacerbaciones inducidas por virus podría brindar información importante sobre la patogenia del asma y sobre nuevos blancos terapéuticos. El epitelio bronquial ejerce un papel importante en el inicio de la respuesta a las infecciones virales respiratorias: por un lado es el sitio de replicación viral; por otra parte allí comienzan las respuestas antivirales. La capacidad de los RV de infectar el epitelio bronquial ha sido tema de discusión durante mucho tiempo. Sin embargo, actualmente está dilucidado; se vio que el virus es capaz de alcanzar, penetrar y replicarse en el epitelio bronquial luego de resfríos experimentales con RV.<sup>46</sup> Desde entonces, la presencia de RV en los pulmones fue confirmada en varios estudios.<sup>47-49</sup> Varias citoquinas y quimioquinas, entre ellas eotaxina específica de eosinófilos y eotaxina-2, se producen en el epitelio infectado por virus.<sup>50</sup> La infección epitelial también es responsable de la producción de interleuquina (IL) 12, el principal inductor en la producción de IFN- $\gamma$  e IL-11.<sup>51-52</sup> Llamativamente, los estudios en un modelo murino de infección por paramixovirus mostraron que la infección por un único paramixovirus no sólo era causa de bronquiolitis aguda; también podía desencadenar una respuesta crónica con hiperreactividad aérea e hiperplasia de las células caliciformes aun en ausencia de inflamación mediada por ICAM-1. Estos hallazgos establecen la capacidad de las infecciones virales de cambiar el comportamiento del epitelio hacia un patrón similar al que se observa en el asma.<sup>53</sup> Varias investigaciones evaluaron la posibilidad de que la alergia y las infecciones respiratorias puedan actuar sinérgicamente en la expresión de los síntomas asmáticos. En un estudio de casos y controles se observó que el riesgo de internación aumentaba paralelamente con la presencia de

infección viral, sensibilización alérgica y exposición a alérgenos respiratorios.<sup>54</sup> Por el contrario, la exposición a alérgenos no necesariamente aumenta las respuestas mediadas por virus.<sup>55-57</sup> Un trastorno inmunológico esencial en asma es el desequilibrio entre las respuestas Th1-Th2 a favor de la producción de citoquinas Th2. El ciclo de reparación epitelial defectuoso, característico del asma y fuertemente correlacionado con HVA, se amplifica en presencia de citoquinas Th2.<sup>58</sup> Wark y col. demostraron que las células epiteliales bronquiales primarias derivadas de individuos atópicos tienen una respuesta innata anormal a la infección por RV con niveles reducidos de IFN- $\beta$ , efecto que se acompaña de mayor replicación viral y lisis celular en comparación con células de controles normales sanos.<sup>59</sup> Estudios recientes indican que las respuestas inmunológicas a los RV son defectuosas en individuos atópicos asmáticos, con una desviación a un fenotipo Th2 y menor producción de IFN- $\gamma$ , fenómeno que podría estar asociado con depuración viral incompleta y aumento persistente de la inflamación que caracteriza el asma.<sup>60</sup> Más aun, se vio que este desequilibrio de citoquinas se correlaciona con mediciones de gravedad en asma, como HVA a metacolina, un hecho que avala el concepto de que las respuestas antivirales anormales podrían estar asociadas con la gravedad del asma.<sup>61</sup> La HVA es un hallazgo crucial en asma y las observaciones a partir de estudios clínicos y en animales con infecciones virales experimentalmente inducidas sugieren que los virus son capaces de inducir HVA en personas sanas y particularmente en individuos



asmáticos.<sup>62</sup>

**Figura 1.** Diagrama de Kaplan-Meier que muestra la vuelta a los valores normales de PC<sub>20</sub> después de una o más infecciones respiratorias altas naturales durante un período de 9 meses en niños asmáticos atópicos y no atópicos. La diferencia es significativa (p = 0.0068, análisis de sobrevida). A partir de datos publicados en J Allergy Clin Immunol.

Varias investigaciones mostraron que la infección viral induce cambios más importantes en la HVA inespecífica en pacientes con alergia respiratoria en comparación con controles normales.<sup>63</sup> Recientemente observamos que la duración de la HVA inespecífica posviral es considerablemente más prolongada que lo estimado con anterioridad: oscila entre 5 y 11 semanas (7 semanas en promedio). La duración de la HVA después de un resfrío aislado fue la misma en niños atópicos y no atópicos; sin embargo, un número mayor de episodios sintomáticos acumulados se asocia, en pacientes con asma y atopia, con HVA de mayor duración (figura 1).<sup>64</sup> Si se tiene en cuenta que la magnitud de la respuesta de la vía aérea es indicadora de la gravedad del asma y un marcador indirecto de inflamación aérea, la prolongación de la HVA inducida por virus bien puede reflejar inflamación persistente de la vía aérea después de múltiples infecciones. La perpetuación de

inflamación aérea subclínica podría tener un efecto sustancial sobre el riesgo de asma persistente y brindaría una explicación posible para el papel bien establecido de atopia como principal factor de riesgo de persistencia de asma y de HVA desde la niñez hacia la edad adulta.

### Conclusión

El papel de la infección viral respiratoria en la aparición de asma aún no se comprende con exactitud. Otros diversos factores, como tipo de agente, gravedad de la enfermedad, momento de la infección y, más aun, predisposición del huésped, tienen una participación crucial. Por otro lado, existen pocas dudas de que hay una fuerte asociación entre las infecciones virales y la inducción de enfermedad sibilante y exacerbaciones asmáticas. Los mecanismos subyacentes, aunque no se conocen con precisión, probablemente sean multifactoriales e involucren la inflamación de la mucosa bronquial, la cual interactúa bajo ciertas circunstancias con la inflamación alérgica. Además, las infecciones repetidas juegan un papel importante en la perpetuación de la inflamación y de la HVA, especialmente en presencia de atopia, fenómeno que ocasiona el pasaje de asma de la niñez hacia un fenotipo de asma más persistente. Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

### BIBLIOGRAFÍA

1. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30(3):267-70.
2. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9):1285-9.
3. Peebles RS, Jr. Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1 Suppl):S15-8.
4. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354(9178):541-5.
5. Noble V, Murray M, Webb MS, et al. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76(4):315-9.
6. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2):137-41.
7. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1501-7.
8. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(2):155-60.
9. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, et al. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(11):1070-6.
10. Gomez R, Colas C, Sebastian A, et al. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5):447-51.
11. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89(6):654-60.
12. Kotaniemi-Syrjanen A VR, Reijonen TM, Waris M, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1):66-71.
13. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002; 196(10):1381-6.
14. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, et al. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(7):801-5.
15. Openshaw PJ, Yamaguchi Y, Tregoning JS. Childhood infections, the developing immune system, and the origins of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(6):1275-7.
16. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, et al. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med* 2002; 112(8):627-33.
17. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002; 96 Suppl B:S25-9.
18. Busse WW, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Effects of growth and development on lung function. Models for study of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):314-9.
19. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, et al. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4):668-74; quiz 675.
20. Papadopoulos NG, Johnston SL. The role of viruses in the induction and progression of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(2):144-52.
21. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, et al. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153(7):653-8.
22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343(8):538-43.
23. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355(9216):1680-3.
24. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3):379-92.
25. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic

- sensitization at 6 to 7 years of age. *Jama* 2002; 288(8):963-72.
26. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6S):S525-32.
  27. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347(9018):1792-6.
  28. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275(5296):77-9.
  29. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, et al. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53(3):249-54.
  30. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283(3):343-6.
  31. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320(7232):412-7.
  32. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4):847-53.
  33. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11):1506-10.
  34. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322(7283):390-5.
  35. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(3):241-5.
  36. Barends M, de Rond LG, Dormans J, et al. Respiratory syncytial virus, pneumonia virus of mice, and influenza A virus differently affect respiratory allergy in mice. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(3):488-96.
  37. Dahl ME, Dabbagh K, Liggitt D, et al. Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic disease by effects on lung dendritic cells. *Nat Immunol* 2004; 5(3):337-43.
  38. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310(6989):1225-9.
  39. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307:982-986.
  40. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, et al. IL-10 Gene Expression in Acute Virus-induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
  41. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 2):S503-8.
  42. Brouard J, Freymuth F, Toutain F, et al. Role of viral infections and *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr* 2002; 9 Suppl 3:365s-371s.
  43. Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002; 19(1):68-75.
  44. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):132-8.
  45. Corne JM, Lau L, Scott SJ, et al. The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent inflammatory response to upper respiratory tract infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1101-7.
  46. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181(6):1875-84.
  47. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, et al. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002; 185(6):734-43.
  48. Ghildyal R, Dagher H, Donninger H, et al. Rhinovirus infects primary human airway fibroblasts and induces a neutrophil chemokine and a permeability factor. *J Med Virol* 2005; 75(4):608-15.
  49. Mosser AG, Vrtis R, Burchell L, et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6):645-51.
  50. Papadopoulos NG, Papi A, Meyer J, et al. Rhinovirus infection up-regulates eotaxin and eotaxin-2 expression in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(7):1060-6.
  51. Walter MJ, Kajiwarra N, Karanja P, et al. Interleukin 12 p40 production by barrier epithelial cells during airway inflammation. *J Exp Med* 2001; 193(3):339-51.
  52. Zheng T, Zhu Z, Wang J, et al. IL-11: insights in asthma from overexpression transgenic modeling. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):489-96.
  53. Walter MJ, Morton JD, Kajiwarra N, et al. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest* 2002; 110(2):165-75.
  54. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324(7340):763.
  55. Trigg CJ, Nicholson KG, Wang JH, et al. Bronchial inflammation and the common cold: a comparison of atopic and non-atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(6):665-76.
  56. Avila PC. Interactions between allergic inflammation and respiratory viral infections. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:829-831.
  57. de Kluijver J, Evertse CE, Sont JK, et al. Are rhinovirus-induced airway responses in asthma aggravated by chronic allergen exposure *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(10):1174-80.
  58. Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):215-25; quiz 226.
  59. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201(6):937-47.
  60. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002; 57(4):328-32.
  61. Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA, et al. Rhinovirus-induced interferon- and airway responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1091-1094.
  62. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1708-20.

63. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, et al. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6):1872-6.
64. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, et al. Duration of post-viral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; In press.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada