

Asma e infecciones

Dr. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ VÁZQUEZ¹, Dr. PEDRO PABLO PINO ALFONSO², Dr. CARLOS GASSIOT NUÑO², Dr. ISIDORO PÁEZ PRATS¹, Dra. ALICIA CID GUEDES³ Y Lic. ROXANA REYES LEÓN⁴

RESUMEN

Se presentó una revisión de las infecciones relacionadas con el asma bronquial. Se plantea que éstas pueden ser causa del comienzo de la enfermedad, así como de complicaciones en el curso de la misma. Las infecciones virales más frecuentes en niños asmáticos son causadas por el virus sincitial respiratorio (VSR) y parainfluenza, pero en asmáticos jóvenes y adultos predominan los rinovirus. Se ha visto que cuando coexiste infección viral con otros factores como exposición al tabaco o alergia, la posibilidad de desarrollar sibilancia es mayor. El papel de las infecciones bacterianas es más controvertido, pero no parece tener un vínculo tan estrecho como los virus. Las bacterias más frecuentes encontradas son: *Haemophilus influenzae*, *S. neumoniae*, *S. betahemolítico*, *S. aureus* y *Clamidia neumoniae*. La aspergilosis es otra infección relacionada con el asma que involucra a la IgE y la IgG en su mecanismo, la severidad depende del cuadro clínico de la magnitud de la infección. Se revisaron algunos aspectos relacionados con asma y sinusitis, sin que exista duda de que esta infección constituye un factor entorpecedor en la evolución del asma bronquial.

Descriptor DeCS: ASMA/complicaciones; INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO/complicaciones; ENFERMEDADES RESPIRATORIAS/complicaciones.

ASMA E INFECCIONES

La asociación asma-infección es un problema clínico frecuente que se debe analizar desde distintos puntos de vista para su mejor comprensión y tratamiento. En primera instancia, las infecciones son causa frecuente de aparición de la enfermedad, pero también pueden ser complicaciones que se manifiestan en el transcurso de la misma (infecciones virales, bacterianas, hongos, etc.). Consideraciones especiales en este acápite merecen procesos como las sinusitis y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.¹

INFECCIONES VIRALES

Tanto los estudios epidemiológicos como clínicos han relacionado las infecciones víricas con las exacerbaciones de los síntomas de asma. Los virus son desencadenantes de broncospasmo, especialmente en niños y adultos normales. En niños pequeños y sanos, la infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) y el virus parainfluenza causan episodios de sibilancia que pueden ser recurrentes y dejan de ser un problema hacia el segundo año de vida. Un factor importante en los episodios de sibilancia inducida por el VSR es la existencia de vías aéreas pequeñas y pobremente desarrolladas en niños menores del sexo masculino.² En niños mayores y adultos jóvenes, las infecciones respiratorias continúan siendo causa de sibilancia, pero el virus causal es diferente. *Duff* y *otros*, de la Universidad de Virginia, estudiaron ni-

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna.

² Especialista de II Grado en Neumología.

³ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructora.

⁴ Licenciada en Información Científico Técnica.

ños que llegaron al servicio de urgencia con episodios agudos de sibilancia. En los niños menores de 2 años de edad, casi en el 70 % de los que presentaron sibilancia se encontró crecimiento del virus en el cultivo de las secreciones de las vías aéreas. El VSR fue la infección principal asociada a sibilancia en estos pacientes. En contraste, en los niños mayores de esa edad con sibilancia, se cultivó virus solamente en el 31 % de estos episodios, y el virus respiratorio detectado con mayor frecuencia fue el rinovirus.^{3,4} En los niños menores de 2 años de edad, la existencia de una infección y la exposición pasiva al humo del tabaco fueron importantes factores de riesgo de sibilancia. Sin embargo, en los mayores de dicha edad, los factores de riesgo asociados a sibilancia fueron alergia y la presencia de virus. Estos estudios demuestran una evidente relación entre la edad y el virus infectante, pero si existe además una enfermedad alérgica subyacente el riesgo de desarrollar sibilancia es aún mayor.⁵

Se han postulado algunos mecanismos para explicar el porqué los virus respiratorios inducen al asma. Estos son:

1. Daño epitelial de las vías aéreas.
2. Sibilancia por cambios inflamatorios locales.
3. Aparición de mediadores inflamatorios en las vías aéreas.
4. Generación local de citosinas proinflamatorias.
5. Reclutamiento de células inflamatorias en las vías aéreas.
6. Aumento de la liberación de mediadores inflamatorios.
7. Generación de anticuerpos IgE específicos para el virus.

Aunque todos estos factores desempeñan algún papel en la sibilancia inducida por infecciones respiratorias, la generación local de citosinas proinflamatorias, parece ser el mecanismo más importante en la aparición de la inflamación en las vías aéreas y aumenta así la probabilidad del asma.⁶

Lemansk y otros valoraron el efecto de alérgenos inhalados en 10 individuos con rinitis alérgica e infección por rinovirus.⁷ En estos sujetos, la infección experimental por rinovirus aumentó la respuesta broncoconstrictora de las vías aéreas a la histamina

inhalada. Existió un incremento de la respuesta asmática inmediata local inducida por antígenos inhalados y fue paralela a los cambios en la respuesta de las vías aéreas. Posteriormente se demostró que también la respuesta asmática tardía al alérgeno inhalado era mayor en estos tipos de pacientes infectados por rinovirus, 8 de los 10 pacientes tuvieron reacción alérgica tardía inducida por alérgenos inhalados. Además, cuando se valoraron 4 sem después de la recuperación de la infección aguda respiratoria vírica, 5 de los 10 pacientes continuaron teniendo una reacción alérgica tardía. Estas observaciones sugieren que un mecanismo probable mediante el cual los virus respiratorios favorecen la hiperreactividad bronquial y la aparición de sibilancia es a través de un incremento de los factores que causan la reacción alérgica tardía, modelo de inflamación inducida por un alérgeno.⁸

Las observaciones anteriores plantean la posibilidad de que los rinovirus pueden incrementar o favorecer el desarrollo de la inflamación alérgica. Se ha desarrollado cierto número de modelos *in vitro* para valorar las consecuencias de las interacciones del rinovirus con las células inmunológicas. Estos estudios indican que los rinovirus pudieran activar a los linfocitos e inducir la generación de citosinas, que en circunstancias apropiadas pueden tener efecto proinflamatorio. Cuando los rinovirus interactúan con los macrófagos, éstos producen y secretan TNF alfa e IL-1 beta. Estas citosinas pueden incrementar la expresión epitelial de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), éste es el receptor principal de los rinovirus, facilita así la infección viral y la perpetuación del proceso. Se ha observado activación de subpoblaciones CD3 y CD69 que se asocian a un incremento en la expresión de RNAm que es codificado por el IFN-gamma, el cual es secretado por los monocitos activados como consecuencia de la infección por rinovirus. Estos cambios generan efectos proinflamatorios en los eosinófilos y aumentan las proteínas de adhesión en el epitelio de las vías aéreas. Estas observaciones plantean la hipótesis de que las infecciones por rinovirus cambian el ambiente de citosinas en las vías respiratorias bajas, si ocurre exposición al alérgeno en este nuevo ambiente inflamatorio, es mayor la probabilidad y la intensidad de una inflamación alérgica. En el paciente con asma, el resultado final será un aumento de la inflamación y un empeoramiento de la enfermedad.^{9,10}

INFECCIÓN BACTERIANA

La relación entre las infecciones bacterianas y el asma no parece tener un vínculo tan fuerte como las infecciones virales.¹¹ En un estudio prospectivo en la universidad de Wisconsin se analizaron 16 pacientes que tuvieron 61 episodios de crisis de asma. De este total, 42 episodios estuvieron relacionados con infección viral y solamente uno, con infección bacteriana.¹²

Los gérmenes más frecuentes encontrados en pacientes asmáticos son: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococo beta-hemolítico*, *Staphylococcus aureus*, así como *Chlamidia pneumoniae*.¹³

Existen 2 fuertes evidencias que sostienen el criterio de que los procesos bacterianos no inducen a crisis de asma bronquial. Uno de ellos se basa en que, el uso de antibióticos no se ha visto que ejerza algún cambio en la evolución de las crisis de asma y el segundo argumento consiste en que no se han asociado los episodios de sibilancia con infección por algún patógeno demostrado. Sin embargo, esto se contradice con los resultados encontrados por *Korppi y otros*, donde en un estudio de pacientes asmáticos en crisis con evidencia de componente infeccioso, se demostró que el 63 % de ellos tenían infección bacteriana, las más frecuentes fueron: *H. influenzae* (34 %) y *Clamidia* (28 %). No obstante, ante estas contradictorias evidencias no se puede dudar que frente a pacientes asmáticos de una mala evolución por períodos prolongados, con uso frecuente y a altas dosis de esteroides, las infecciones bacterianas pudieran encontrar un medio propicio para desarrollarse. Quedaría por ver si desempeñan un papel directo o indirecto en el empeoramiento de la inflamación existente en el asma bronquial.¹⁴

ASPERGILOSIS Y ASMA

La forma de presentación de la aspergilosis asociada al asma es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), caracterizada por una obstrucción reversible de las vías aéreas con infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia y fiebre; causada por la respuesta de hipersensibilidad contra los antígenos de *Aspergillus*.

Esta asociación fue descrita por primera vez en 1952, posteriormente se reportaron cientos de casos en Inglaterra y en los Estados Unidos. Puede producirse a cualquier edad, pero predomina en pacientes menores de 35 años. La especie más común de *Aspergillus* asociada a la ABPA es el *Aspergillus fumigatus*, aunque se ha atribuido también papel causal a otras especies.¹⁵

Las esporas de estos gérmenes se encuentran en el suelo y en sustancia orgánica en descomposición, están presentes en el aire durante todo el año, salvo en los períodos de frío.

En el huésped atópico, la colonización por *Aspergillus* en las vías respiratorias constituye una poderosa fuente de antígenos híficos. Estos antígenos ponen en marcha una reacción mediada por IgE, que es responsable de los síntomas broncospásticos agudos de la enfermedad. El antígeno también reacciona con anticuerpos precipitantes IgG, los cuales también deben estar presentes para que se exprese la enfermedad. La reacción antígeno precipitina (IgG) es responsable de la inflamación bronquial y del daño en el epitelio pulmonar que se manifiesta en los signos radiológicos de la ABPA (bronquiectasias, fibrosis, retracción pulmonar, etc.).¹⁶ El cuadro clínico de la ABPA depende de la magnitud de la infección. Las más comunes son obstrucción reversible de las vías aéreas, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia, fiebre, niveles elevados de IgE, así como tos con expectoración de tapones mucosos de color marrón. Se asocian con frecuencia a rinitis, conjuntivitis, eccema, urticaria, así como hipersensibilidad alimentaria y medicamentosa. Las pruebas de función pulmonar reflejarán la intensidad de la obstrucción bronquial, que puede en ocasiones reflejar cambios irreversibles. Esto se puede asociar a trastornos de la difusión de los gases. Radiográficamente, durante los ataques agudos existen infiltrados pulmonares transitorios de características mal definidas, homogéneos, con predilección por los lóbulos superiores. Es muy raro aislar el *Aspergillus* en el esputo, pero es más factible aislarlo en el lavado bronquial. La IgE específica suele estar elevada durante el ataque agudo y descende rápidamente después de desaparecer éste. Las pruebas cutáneas por puntura con antígenos de *Aspergillus* demuestran una reacción positiva inmediata.

La clave del tratamiento de la ABPA son los corticoides. Estos medicamentos aceleran la resolución de los infiltrados pulmonares y los síntomas clínicos, también reducen los niveles séricos de IgE y precipitinas. Las recomendaciones actuales para la corticoterapia son la utilización de la prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/d, hasta que desaparezcan las lesiones radiológicas y la reducción paulatina de la dosis en el curso de meses, mientras se controlan los niveles de IgE sérica total como método para monitorizar la actividad de la enfermedad. Hay algunos indicios de que las secuelas crónicas de la ABPA pueden impedirse mediante el diagnóstico temprano y un tratamiento precoz con prednisona. Como en otras formas de enfermedad reactiva de las vías respiratorias, los fármacos más útiles para tratar el broncospasmo son las teofilinas y los simpaticomiméticos beta inhalados. El tratamiento con antimicóticos, ya sean orales o inhalatorios y la hiposensibilización han mostrado resultados desalentadores.¹⁷

ASMA Y SINUSITIS

Esta asociación es muestra del vínculo existente entre afecciones en el tracto respiratorio superior e inferior. Se ha descrito que hasta el 80 % de los pacientes asmáticos tiene síntomas respiratorios altos, mientras que entre el 5-15 % de los pacientes con afecciones del tracto respiratorio superior son asmáticos. Muchos se han cuestionado si esta relación pudieran ser 2 manifestaciones distintas del mismo fenómeno o si pudiera existir una relación causa-efecto. Los gérmenes que con más frecuencia producen infección del tracto son: *Streptococcus neumoniae*, *Haemophilus influenzae*, así como anaerobios orales. En los niños es frecuente encontrar la *Moraxella catarrhalis*.¹⁸

Existen fuertes evidencias que indican que la sinusitis constituye un factor entorpecedor en la evolución satisfactoria de la crisis de asma y esto se ha demostrado por la evolución favorable que existe al eliminar el componente infeccioso de las vías respiratorias altas.

Para justificar esta relación se ha involucrado la participación de los eosinófilos, así como de mediadores de la inflamación (leucotrienos, prostaglandina D2 o histamina) en los procesos respiratorios altos (lo que se ha demostrado en la biopsia nasal, así como

en el lavado de seno maxilar de pacientes con sinusitis). Estos pueden ser aspirados a partir de las vías respiratorias altas y localmente, en el nivel bronquial, inducir una respuesta inflamatoria y broncospasmo.

Por último, se señala la existencia de un reflejo nasal-seno-bronquial, que ante una estimulación de los senos perinasales produce una broncoconstricción, mediado por el sistema parasimpático colinérgico.¹⁹

SUMMARY

Revision of bronchial asthma related infections is presented. It is proposed that these may be the cause of onset of disease, as well as complications seen in course of it. More frequent viral infections in asthmatic children are provoked by respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenza virus (PIV), but in young and adults asthmatic, rhinoviruses are prevailing. It was confirmed that when a viral infection coexists with other factors like exposure to tobacco or allergy, the chance of develop a sibilant rale es higher. Role of bacterial infections is more controversial, but not seems to exists a so narrow link as that of viruses. Bacteria more frequently found are: *Haemophilus influenzae*, *S.pneumoniae*, *S. betahemolitic*, *S. aureus*, and *Chlamidia pneumoniae*. Aspergillosis is another asthma-related infection, involving IgE and IgG in its mechanism, severity depends of clinical picture and also, of infection's magnitude. Finally, some features related to asthma and sinusitis are reviewed, without the doubt that this infection is a hindering factor in course of bronchial asthma.

Subject headings: ASTHMA/complications; RESPIRATORY TRACT INFECTIONS/complications; RESPIRATORY TRACT DISEASES/complications.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wennergren G. Impact of viral infection on bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;7(Supp9):10-3.
2. Welliber R. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995;346:789-90.
3. Carlsen KH, Orstavik Y. Bronchopulmonar y obstruction in children with respiratory virus infection. *Eur J Respir Dis* 1994;65:92-8.
4. Minor TE, Dick EC, Demo AN, Oullette JJ, Cohen M, Read CE. Viruses as precipitants of asthma attacks in children. *JAMA* 1993;227:292-8.
5. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke,

- and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-40.
6. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G. Community study of role of viral infection in exacerbation of asthma in 9-11 years old children. *Br Med J* 1995;310:1225-8.
 7. Lemansky RF, Dick EC, Swenson CA. Rhinovirus upper respiratory infection increase airway hiperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989;83:1-10.
 8. Martínez FD, Wright AL, Taussing LL. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
 9. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. *Epidemiol Clin Exp Allergy* 1992;22:325-36.
 10. Stark JM, Busse W. Respiratory virus infection and airway hiperreactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:95-110.
 11. Ogra PL. Allergy respiratory tract infections and bronchial hiperreactivity. *Pediatr Infect Dis* 1989;5(8):347-52.
 12. Wiliannson HA, Schltz P. An association between acute bronchitis and asthma. *J Fam Pract* 1997;24:35-8.
 13. Grayston JT, Kvo CC, Wang SP. Clinical findings in respiratory tract infections. Proceedings of the sixth international symposium on human clamydial infections. New York: 1995:337-401.
 14. Shapiro DC. Double blind study of the effectiveness of a broad spectrum antibiotic in status asthmaticus. *Pediatrics* 1996;53:867-72.
 15. Glimp RA, Bayer SA. Fungal pneumonias. *Patr 3: Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. *Chest* 1991;80:85-94.
 16. Greenerger PA. Late sequelae of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;66:327-35.
 17. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1992;96:286-91.
 18. Raymond GS. Asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:534-7.
 19. Gottlieb MS. Relation of intranasal sinus disease in the production of asthma. *JAMA* 1995;85:105-9.
- Recibido: 18 de julio de 1998. Aprobado: 26 de agosto de 1998.
- Dr. *Juan Carlos Rodríguez Vázquez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro 701, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.