



GATILLANTES INFECCIOSOS EN ASMA...una puesta al día

Dr. Ramiro González



LA MARCHA..... INFECCIOSA DEL ASMA

- **LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y
VIRALES ESTÁN FUERTEMENTE
RELACIONADAS CON:
LOS ORÍGENES DEL ASMA
SU INCEPCIÓN
LAS EXACERBACIONES
LA PROGRESIÓN**




LA COLONIZACION MATERNA CON UREAPLASMA UREALYTICUM DURANTE EL EMBARAZO SE ASOCIA CON SIBILANCIAS TEMPRANAS Y HOSPITALIZACIONES POR SIBILANCIAS O ASMA ENTRE LO 0 Y 3 AÑOS DE EDAD.

LA COLONIZACION CON STAPHYLOCOCCUS AUREUS Y EL USO DE ANTIBIOTICOS DURANTE EL EMBARAZO SE ASOCIO CON EL USO DE MEDICACION ASMA POR ASMA ENTRE LOS 4 Y 5 AÑOS

EN 321 NEONATOS HIJOS DE MADRES ASMÁTICAS SE HIZO CULTIVO DE ASPIRADO HIPOFARIGEO AL MES DE EDAD 21 % ESTABA COLONIZADO POR NEUMOCOCO, MORAXELA O HEMOPHILUS.

ESTA COLONIZACIÓN SE ASOCIO CON SIBILANCIAS Y HOSPITALIZACIONES POR ESTA CAUSA HASTA LOS 5 AÑOS DE EDAD

LA COLONIZACIÓN BACTERIANA DEL HIPOFARINX DESPUES DEL AÑO DE EDAD NO FUE PREDICTORA DE SIBILANCIAS O ASMA SUBSECUENTES



SE POSTULA QUE LA COLONIZACION BACTERIANA TEMPRANA EN LA VIDA PUEDE INDUCIR UNA INFLAMACION NEUTROFILICA PROLONGADA DE LA VIA AEREA, CARACTERISTICA DEL ASMA NO ATOPICA O INDUCIDA POR INFECCIONES

O PUEDE EVIDENCIAR PRECOZMENTE UN DEFECTO EN LA INMUNIDAD INNATA PRESENTE EN LOS NIÑOS SUSCEPTIBLES AL ASMA

**LA COLONIZACION BATERIANA DE LA FARINGE EN EL PRIMER EPISODIO DE SIBILANCIAS EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS PROLONGA LA HOSPITALIZACION Y AUMENTA EL RIESGO DE SIBILANCIAS DENTRO DE LOS 2 MESES SIGUIENTES
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Feb;30(2):233-41**

Increased Risk of Childhood Asthma From Antibiotic Use in Early Life

Anita L. Kozyrskyj, Pierre Ernst and Allan B. Becker

Chest 2007;131;1753-1759; Prepublished online April 5, 2007;
DOI 10.1378/chest.06-3008

- **EN NIÑOS QUE RECIBIERON ANTIBIOTICOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA POR INFECCIONES NO RESPIRATORIAS TIENEN MAS RIESGO DE ASMA A LOS 7 AÑOS (OR 1.86)**
- **EL RIESGO FUE MAYOR PARA LOS QUE RECIBIERON MAS DE 4 CURAS**
- **LOS ANTIBIOTICOS MAS EMPLEADOS FUERON CEFALOSPORINAS DE AMPLIO ESPECTRO**
- **EFECTO SOBRE LA FLORA INTESTINAL: CAMBIO DE BIFIDOBACTERIAS, BACTERIODES, ENTEROCOCOS A FLORA COMPUESTA POR CLOSTRIDIUM, ST AUREUS COLIFORMES INTERFIERE CON EL DESARROLLO DE LA INMUNIDAD TH1 MANTENIENDO EL ESTADO TH2 Y FAVORECIENDO EL DESARROLLO DE ATOPIA**



LOS ANTIBIOTICOS PODRIAN ALTERAR LA MICROBIOTA NORMAL DE LA VIA AEREA

CON METODOS MOLECULARES SE HA DEMOSTRADO QUE LA VIA AEREA NO ES ESTERIL, TIENE UNA FLORA NORMAL BENEFICA COMPUESTA POR ANAEROBIOS

EL USO DE ANTIBIOTICOS PODRIA CAMBIAR ESTA FLORA A HEMOPHILUS, MORAXELLA Y OTROS PATOGENOS CAPACES DE INDUCIR O MANTENER UNA INFLAMACION CRONICA

SE HA ENCONTRADO QUE ESTOS GERMENES, NEUMOCOCO Y STAPHILOCOCO SE ENCUENTRAN EN EXESO EN LOS NIÑOS ASMATICOS

LA PRESENCIA DE ESTOS PATOGENOS PODRIA SER EXPLICADA POR EL DAÑO EN LA MUCOSA

Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One 2010;5:e8578



MYCOPLASMA

- **DIVERSOS ESTUDIOS MUESTRAN LA PRESENCIA DE MYCOPLASMA EN ALREDEDOR DE UN 20% DE LAS EXACERBACIONES Y HOSPITALIZACIONES POR ASMA EN ESCOLARES**
- **EN MENORES DE 4 AÑOS SE DAN CIFRAS ENTRE 4,5% Y 18%**
- **EN ESCOLARES QUE PRESENTAN UN PRIMER EPISODIO DE SIBILANCIAS SE ENCONTRO EN EL 50% DE LOS CASOS**
- **EN EL AÑO DE SEGUIMIENTO EL 62% DE ELLOS PRESENTO RECURRENCIAS DE ASMA**
- **CON ESTUDIOS MOLECULARES SE HA DEMOSTRADO INFECCION CRONICA POR MYCOPLASMA HASTA EN EL 50% DE LOS CASOS DE ASMA REFRACTARIA ESTOS SUJETOS NO MONTARON UNA RESPUESTA IGG Y LA TERAPIA CON MACROLIDO NO ERRADICO EL MYCOPLASMA**
- **LA INFLAMACION ALERGICA DIFICULTA LA ERRADICACIÓN LA INFECCIÓN CRÓNICA EN DOSIS BAJAS AUMENTA LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA Y PODRÍA INDUCIR DEPOSITO DE COLÁGENO**



CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE

- **SE HA IDENTIFICADO ENTRE EL 4 Y 25% DE LAS EXACERBACIONES DE ASMA EN NIÑOS**
- **LOS EPISODIOS AGUDOS ASOCIADOS A C PNEUMONIAE PUEDEN SER INFECCION PRIMARIA O REACTIVACIONES DE UNA INFECCION CRONICA PROBABLEMENTE INDUCIDA POR INFECCIONES VIRALES (76%)**
- **SE HA DEMOSTRADO EN EL 68% DE NIÑOS CON ASMA REFRACTARIA MEDIANTE PCR EN LAVADO 40% C TRACHOMATIS, 40% C PNEUMONIAE Y 20% AMBAS**
- **LA PERSISTENCIA DE PCR POSITIVA Y DE IGA ESPECIFICA PARA CHLAMYDOFILO ASOCIAN CON EL NUMERO DE EXACERBACIONES POSTERIORES**



MYCOPLASMA Y CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE PATOGENIA

- **MYCOPLASMA: AUMENTA LA PRODUCCION DE MUCUS POR PARTE DE LAS GLANDULAS MUCOSAS**
- **IGE ESPECIFICA EXPLICARIA SIBILANCIAS**
- **RAZON IL-4/IFNY ALTA Y PRESENCIA DE IL-5 SUGIERE RESPUESTA TH2**
- **IL-5, VEGF, IL-13 Y TNF-A AUMENTAN LA RESPUESTA TH2**
- **NIVELES AUMENTADOS DE NEUROKININA 1 (NEUROPEPTIDO INFLAMATORIO) DISMINUYE CON EL TRATAMIENTO CON MACROLIDOS.**

- **C PNEUMONIAE: IGE ESPECIFICA QUE FACILITA LA LIBERACION DE MEDIADORES QUE CAUSAN BRONCOESPASMO, INFLAMACION E HIPERREACTIVIDAD**
- **INDUCE RESPUESTA INFLAMATORIA MACROFAGICA A TRAVES DE LA ACTIVACION DE RECEPTORES TOLL-4**
- **CURSO PROLONGADO DEL ASMA Y FALTA DE RESPUESTA A B2 Y CORTICOIDES SI NO SE TRATA LA INFECCION**

LOS VIRUS Y SIBILANCIAS EN SU

(PCR) Rihkanen H - *J Pediatr* - 01-MAY-2008; 152(5): 661-5 (n 76)

■ VRS	21	27.6%
■ Rinovirus	9	11.8%
■ Enterovirus	10	13.2%
■ Influenza A	10	13.2%
■ Bocavirus Humano (parvovirus)	8	10.5%
70% coinfeccion virus-virus		
■ Parainfluenza virus 1	3	3.9%
■ Metapneumovirus	2	2.6%
■ Coronavirus	1	1,3%
HKU 1, 229E,NL63		
■ Parainfluenza virus 3	1	1.3%
■ Adenovirus	1	1.3%
■ Parainfluenza virus 2	0	0.0%

- **MENORES DE 4 AÑOS HOSPITALIZADOS POR SIBILANCIAS (dos estudios)**
- **EN EL 72% SE IDENTIFICO UN VIRUS:**

- VRS	30%	40 %
- RV	21%	24,5%
- ENTEROVIRUS	9%	
- INFLUENZA	6%	
- METAPNEUMOVIRUS	4%	
- MIXTAS	30%	
- **En el segundo año RV causa el 60% de los episodios de sibilancias y 80% en el tercer año a nivel ambulatorio**
- **Los niños hospitalizados por VRS vs RV fueron mas jóvenes, tuvieron una evolución previa mas larga, mas días de oxígeno y de hospitalización**
- **La coinfección VRS-RV no se tradujo en mayor severidad**
- **Mas grave: RV-Bocavirus y RSV Metapneumovirus**

J.Clin.Virol.2006;35:463-6

Pediatr. Pulmonol. Jun 2010;45(6) 619-25



LA APARICION DE SIBILANCIAS DEPENDE EN GRAN MEDIDA DE FACTORES DEL HUEPED COMO LA EDAD Y SU RESPUESTA INFLAMATORIA

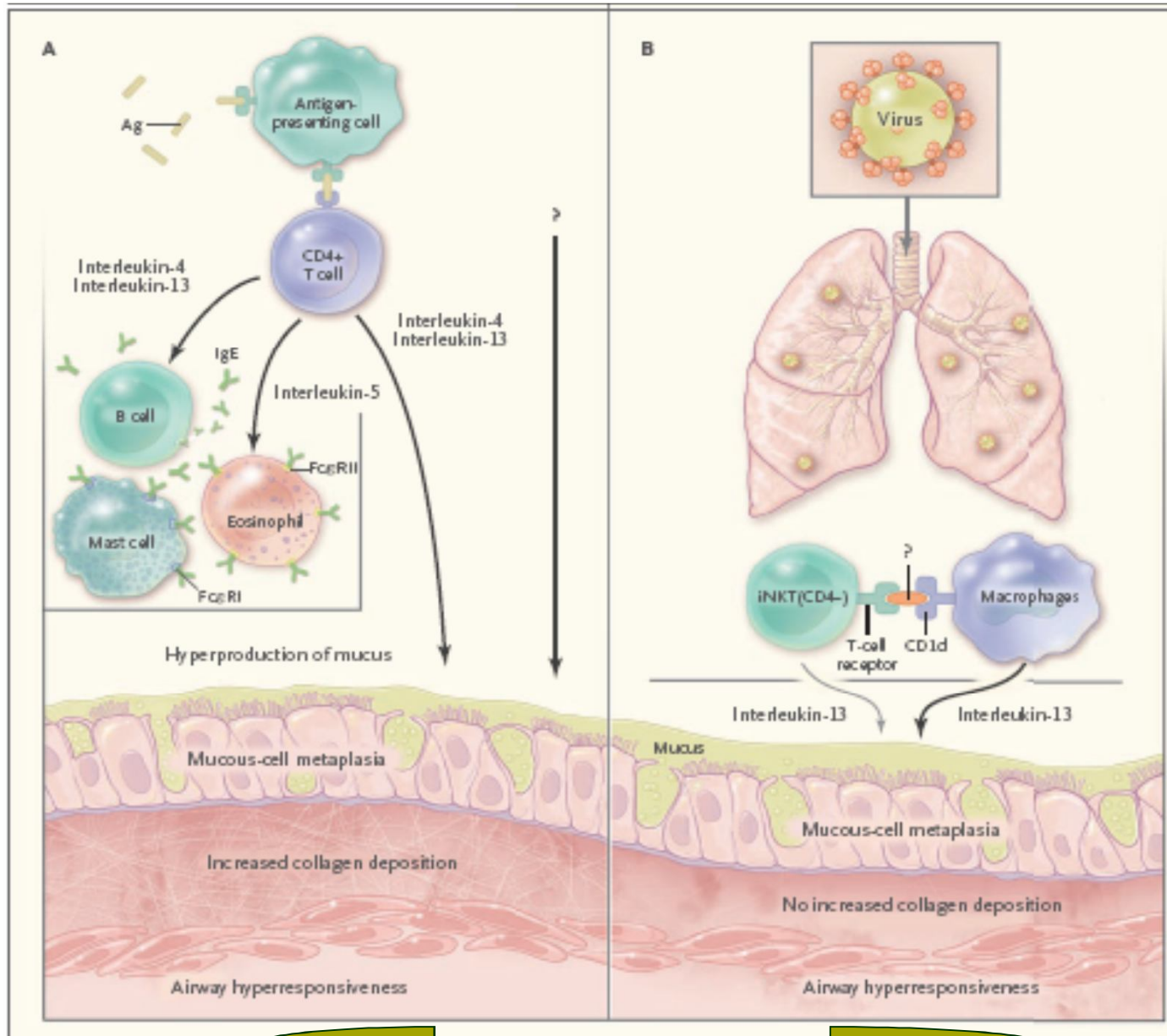
SI LA PRIMO INFECCIÓN POR VRS OCURRE DESPUÉS DE LOS 9 MESES ES MAS BENIGNA

INMADUREZ DE LA RESPUESTA DE IFN Y MULTIPLES POLIMORFISMOS EN CITOQUINAS COMO IL-4 Y 8 Y SP DEL SURFACTANTE SE ASOCIAN A ENFERMEDAD MAS SEVERA

LA PRIMOIINFECCION PRECOZ EN LA VIDA SE ASOCIA CON UNA RESPUESTA TIPO TH2 SE DESARROLLA DE UN FENOTIPO DE ASMA CON HIPERREACTIVIDAD Y PRODUCCION AUMENTADA DE IL-13

**IL-13: RETARDA LA NORMALIZACION DE LA BARRERA EPITELIAL Y DE LAS UNIONES ESTRECHAS
INDUCE HIPERSECRECION DE MUCUS POR AUMENTO DE LAS GLANDULAS CALICIFORMES
PARTICIPA EN EL RECLUTAMIENTO DE EOSINOFILOS INICIADO POR LAS CELULAS EPITELIALES VIA EOTAXINA
PROMUEVE LA REPACION PROFIBROTICA
DISMINUYE LA RESPUESTA DE IFN**

RESPUESTA ANTIVIRAL SUBOPTIMA, RIESGO DE ALERGIAS RESPIRATORIAS AUMENTADO Y CAMBIOS EN AL ESTRUCTURA DE LA VIA A EREA QUE PROMUEVEN EL ASMA



ASMA

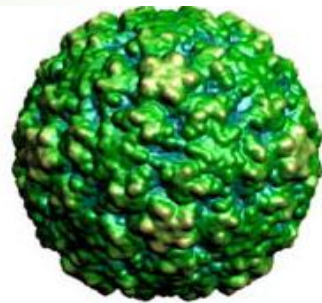




SIBILANCIAS RECURRENTE

- **9 SEGUIMIENTOS CONCLUYEN QUE LA INFECCION POR VRS ES CAUSA O FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE SIBILANCIAS RECURRENTE (OR 12.7)**
- **LAS RECURRENCIAS SON MAS FRECUENTES A MAYOR SEVERIDAD (hospitalizados > urgencia >ambulatorios)**
- **EL EFECTO PERSISTE HASTA 13 A EN LOS NO ATOPICOS**
- **EN LOS ATOPICOS HASTA LOS 19 A (Sigurs)**
- **MULTIPLES INFECCIONES VIRALES Y SENSIBILIZACION ANTES DE LOS 2 AÑOS SE ASOCIAN CON ASMA EN LA EDAD ESCOLAR (KUSEL)**
- **EL GRAN FACTOR DE RIESGO DE ASMA EN LA EDAD ESCOLAR ES EL SER HIJO DE MADRE ASMATICA Y TENER SIBILANCIAS POR RINOVIRUS EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA**

RINOVIRUS SIBILANCIAS Y ASMA



HRV-16



HRV-QPM



RINOVIRUS Y SIBILANCIAS

Malmstrom K, et al. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:591-6.

- LACTANTES CON SINTOMAS RESPIRATORIOS RECURRENTES VIRGENES A CORTICOIDES
- BIOPSIAS DE LA VIA RESPIRATORIA BAJA HIBIDACION IN SITU
- RNA DE RV LOCALIZADO EN EL EPITELIO EN EL 45% DE LAS BIOPSIAS
- 86% CONDUCTANCIA ANORMAL VS 58% DE LOS RV(-)

- DEFECTO DE LOS MONOCITOS EN LA RESPUESTA DE IFN-A



RINOVIRUS SIBILANCIAS Y ASMA

- 81 NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS HOSPITALIZADOS POR SIBILANCIAS
- LOS NIÑOS CON SIBILANCIAS POR RV COMPARADOS CON LOS SIBILANTES POR VRS FUERON MAYORES 13 VS 5 MESES
- 58% RV: 40% ASMA A LOS 3 AÑOS
90% ATOPICO

PREDICTORES TEMPRANOS DE ASMA:

DERMATITIS ATOPICA	OR 3.5
IGE ESPECIFICA	OR 3.5
ALERGIA A INHALANTES	OR 11.3

Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 995-9.



RINOVIRUS SIBILANCIAS Y ASMA > 3AÑOS

DERMATITIS ATOPICA MAS FRECUENTE	OR 16.7
MAS EOSINOFILIA SANGUINEA	OR 2.2
LA MEDIA DE IGE TOTAL FUE MAS ALTA	386 VS
38 UI	
NIÑOS ESTABA SENSIBILIZADO	
AL MENOS A UN AEROALERGENO	84%
EL CUADRO FUE DE INICIO Y DESARROLLO RAPIDO	
ES MAS FRECUENTE EN EL VERANO	



RINOVIRUS SIBILANCIAS Y ASMA

- **LEMANSKE: 285 NIÑOS CON AL MENOS AUN PROGENITOR CON ASMA SEGUIDOS POR 3 AÑOS**
- **SIBILANCIAS POR RV EN EL PRIMER AÑO:
63% PERSISTIAN CON SIBILANCIAS RECURENTES A LOS 3 AÑOS VS
20% PARA OTROS VIRUS (OR 10 VS 3.6)**
- **RELACION FISIOPATOLOGICA CON EL ASMA**

TABLE 1. RHINOVIRUS AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS WHEEZING ILLNESSES IN YEARS 1, 2, AND 3, AND RISK OF ASTHMA AT AGE 6 YEARS

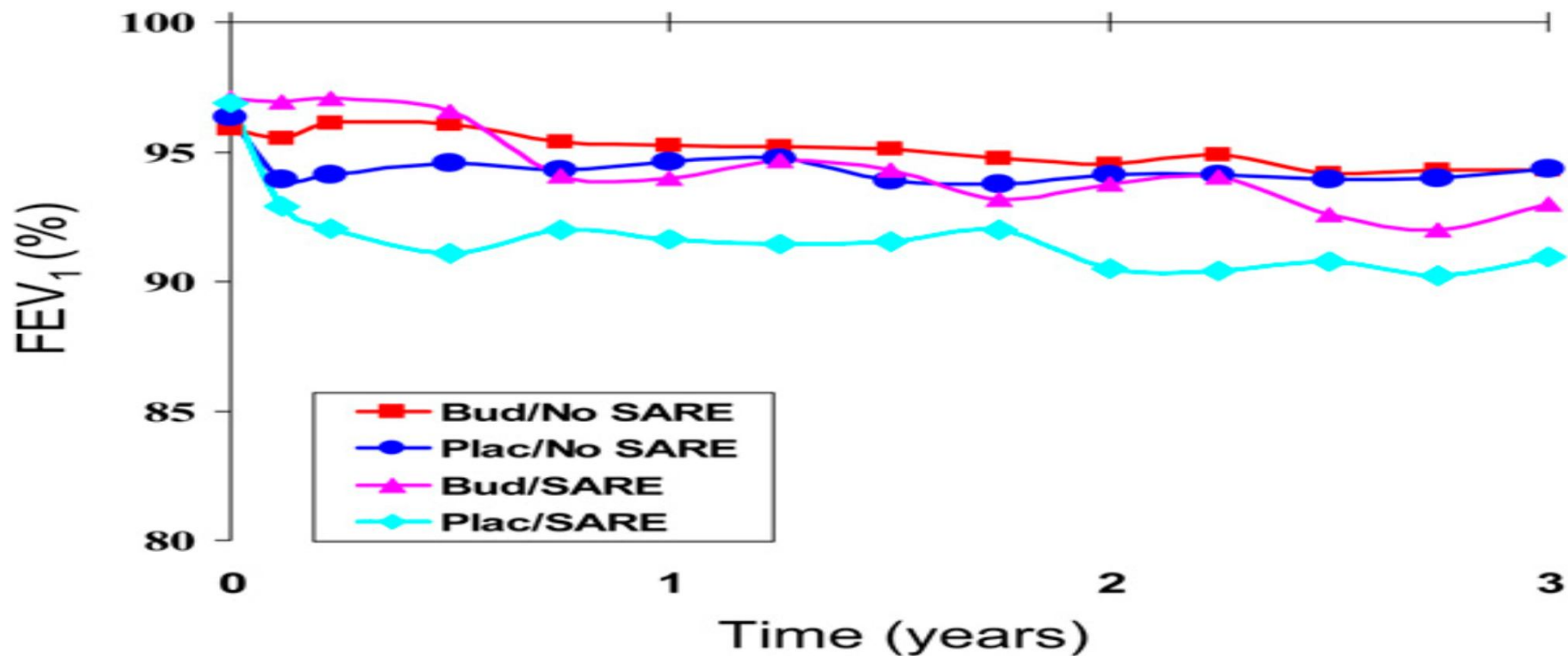
	Wheezing Illness	n	Asthma Age 6 Years (n)	Asthma Age 6 Years (%)	OR	95% CI	P Value
First year of life							
RSV	No	211	55	26	1.0		
	Yes	48	18	38	1.7	(0.9, 3.3)	0.11
RV	No	214	52	24	1.0		
	Yes	45	21	47	2.7	(1.4, 5.3)	0.003
RV and RSV	Neither	192	46	24	1.0		
	RSV only	22	6	27	1.2	(0.4, 3.2)	0.73
	RV only	19	9	47	2.9	(1.1, 7.5)	0.03
	Both	26	12	46	2.7	(1.2, 6.3)	0.02
Second year of life							
RSV	No	231	61	26	1.0		
	Yes	28	12	43	2.1	(0.9, 4.7)	0.07
RV	No	222	49	22	1.0		
	Yes	37	24	65	6.5	(3.1, 13.7)	<0.0001
RV and RSV	Neither	203	44	22	1.0		
	RSV only	19	5	26	1.3	(0.4, 3.8)	0.64
	RV only	28	17	61	5.6	(2.4, 12.8)	<0.0001
	Both	9	7	78	12.6	(2.5, 63.1)	0.002
Third year of life							
RSV	No	242	60	25	1.0		
	Yes	17	13	76	9.9	(3.1, 31.4)	0.0001
RV	No	225	43	19	1.0		
	Yes	34	30	88	31.7	(10.6, 94.9)	<0.0001
RV and RSV	Neither	214	35	16	1.0		
	RSV only	11	8	73	13.6	(3.4, 54.0)	0.0002
	RV only	28	25	89	42.6	(12.2, 148.9)	<0.0001
	Both	6	5	83	25.6	(2.9, 225.6)	0.004

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio; RSV = respiratory syncytial virus; RV = rhinovirus.

EXACERBACIONES DE ASMA

- **SINTOMAS DE ASMA LO SUFICIENTEMENTE SEVEROS COMO PARA REQUERIR CONSULTA EN SU O REQUERIR CORTICOIDES**
- **MAS FRECUENTE A MENOR EDAD**
- **ALTO IMPACTO EN MORBILIDAD, RIESGO VITAL Y CONSUMO DE RECURSOS**
- **LAS PACIENTES QUE EXPERIMENTAN EXACERBACIONES SEVERAS TIENDEN A REPETIRLAS Y AFECTAN SU FUNCION PULMONAR**

- Severe Exacerbations and Decline in Lung Function in Asthma**
START Investigators Group Paul M. O'Byrne¹, Søren Pedersen, Carl Johan Lamm,
 Wan C. Tan, and William W. Busse, Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 19–24, 2009



VIRUS RESPIRATORIOS EN EXACERBACIONES DE ASMA

	SUBTIPOS	PREVALENCIA ESTACIONAL	% DE EXACERBACIONES DE ASMA
<u>VIRUS RNA</u>			
<u>PICORNAVIRUS</u>			
RINOVIRUS	A,B,C	PRIMAVERA	20-80%
ENTEROVIRUS	A-D	VARIABLE	
<u>PARAMYXOVIRUS</u>			
SINCICIAL	A,B	INVIERNO	5-25%
METAPNEUMOVIRUS	(A,B?)	INVIERNO TARDIO	2-13%
PARAINFLUENZA	1,2,3,4	> INVIERNO	1-8%
<u>ORTOMIXOVIRUS</u>			
VIRUS INFLUENZA	A,B,C	INVIERNO	1-9%
<u>CORONAVIRUS</u>			
HCoV-229E, HCoV-NL63		TODAS	1-4%
HCoV-OC43, HCoV-KU1			
<u>VIRUS DNA</u>			
ADENOVIRUS	A-F	INVIERNO PRIMAVERA	< 7%
BOCAVIRUS	1-3	INVIERNO	6-13%
POLYOMAVIRUS	?	PRIMAVERA	?



ETIOLOGIA DE LAS EXACERBACIONES

- ENTRE LOS 6 Y 11 AÑOS, 80%-85% DE LAS EXACERBACIONES SE ASOCIAN CON UNA IRA ALTA, EN LOS ADULTOS EL 50-60%

EL METANEUMOVIRUS SE HA DETECTADO EN LAS EXACERBACIONES DE ASMA Y HASTA EN UN 7 % DE LOS SUJETOS QUE SE HOSPITALIZAN

EL RINOVIRUS ES EL VIRUS IDENTIFICADO PREDOMINANTEMENTE

- HAY UNA INTERACCION SINERGICA ENTRE LA SENSIBILIZACION ALERGICA Y EL EFECTO DE LOS VIRUS RESPIRATORIOS EN PRECIPITAR EPISODIOS AGUDOS DE ASMA



ETIOLOGIA DE LAS EXACERBACIONES

ENTRE LOS PACIENTES CON EXACERBACION COMPARADOS CON UN GRUPO DE ASMA ESTABLE UNA PROPORCION ALTAMENTE SIGNIFICATIVA TENIA EVIDENCIA DE INFECCION VIRAL, SENSIBILIZACION Y EXPOSICION A UN SENSIBILIZANTE CONOCIDO


EL RIESGO RELATIVO DE QUE UN ALERGENO PRODUZCA UNA EXACERBACION AUMENTA DE 2.3 A 8.4 EN PRESENCIA DE UNA INFECCION VIRAL

LA COMBINACION DE DETECCION VIRAL Y SENSIBILIZACION CON ALTA EXPOSICION AL ALERGENO AUMENTO EL RIESGO DE ADMISION (OR 19.4)



PATOGENIA

- LA RESPUESTA AUMENTADA DE CITOQUINAS TH2 EN LA INFECCION POR RV SUGIERE UNA RELACION O FACTOR DE RIESGO CON LA ATOPIA
- LA INFECCION INFLAMA LA VIA AEREA Y PERMITE EL PASO DE MAS ALERGENOS E IRRITANTES
- LA INFLAMACION ALERGICA FAVORECE LA REPLICACION DEL RINOVIRUS E INHIBE LA RESPUESTA DE INTERFERON
- VIRUS Y ALERGENOS INDUCEN A LA CELULA EPITELIAL A SECRETAR LINFOPOEITINA QUE ACTUA SOBRE LAS CELULAS DENDRITICAS Y OTRAS FAVORECIENDO LA RESPUESTA TH2



**RINOVIRUS MUCHO MAS
QUE RESFRIOS
BIOLOGIA**



RINOVIRUS

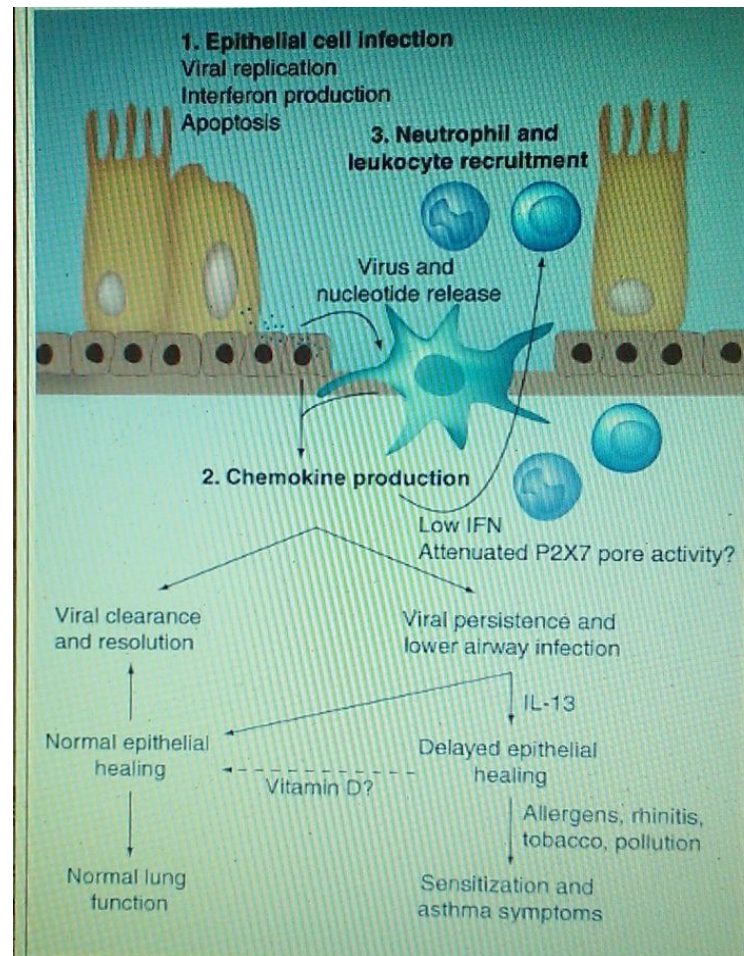
- IDENTIFICADOS A COMIENZOS DE LOS 60
- MAS DE 100 SEROTIPOS : GRUPOS MAYORES A,B Y RECIENTEMENTE DESCRITO C
- LOS SEROTIPOS MAS IMPORTANTES SON EL HRV16 Y HRV-QPM RECIENTEMENTE DESCRITO Y QUE FRECUENTEMENTE PRODUCE INFECCION RESPIRATORIA (65%)
- EL STRESS Y LA BAJA EN LA TEMPERATURA CORPORAL PREDISPONEN A LA INFECCION REPLICACION OPTIMA ENTRE 33 Y 35 GRADOS
- INCIDENCIA: DOS INFECCIONES POR NIÑO EN EL PIMER AÑO



RINOVIRUS

- **EL ICAM -1 ES EL RECEPTOR PARA EL 90% DE LOS GRUPOS MAYORES**
- **LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD PARA LOS MENORES**
- **MECANISMO DE INTERNALIZACION PERFECTAMENTE CONOCIDO**
- **INFECCION SE RESTRINGE A LAS CELULAS EPITELIALES, MONONUCLEARES, MACROFAGOS Y FIBROBLASTOS**
- **SINTOMAS SE DEBEN A LA RESPUESTA INFLAMATORIA DEL HUESPED**

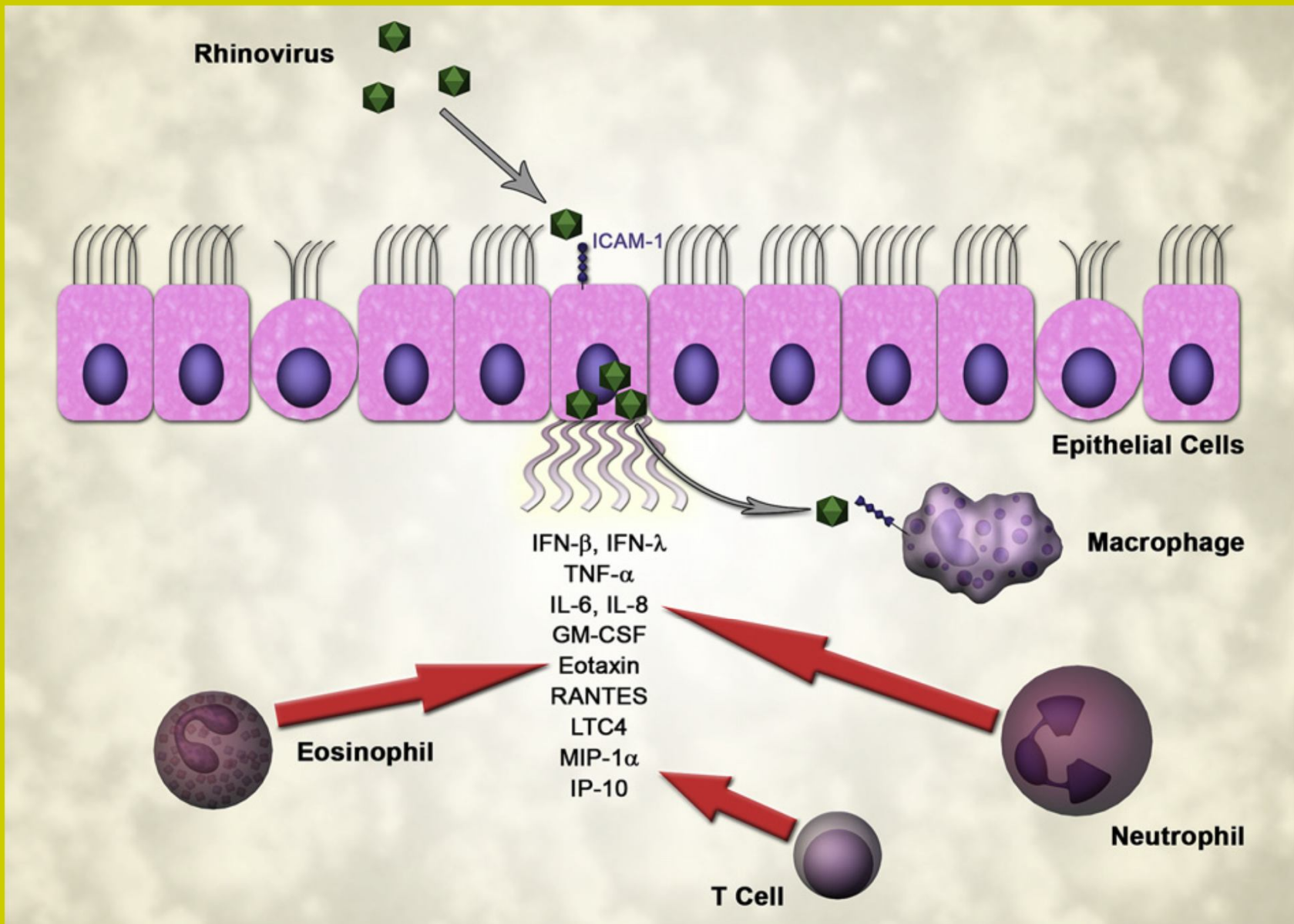
PASO DEL RV DE LA VIA AEREA SUPERIOR A LA INFERIOR





COMO PRODUCE SIBILANCIAS EL RINOVIRUS (RV16)

- **Invade el epitelio bronquial con efecto citopático**
- **El ICAM-1 su receptor es aumentado por la IL-4 y las citoquinas Th2**
- **El virus aumenta la expresión del ICAM-1 vía NF-kB, por mecanismos que involucran radicales oxidantes intracelulares**
- **El NF-kB induce la liberación de IL-6 y 8 que atraen neutrofilos y fibroblastos y RANTES e IL-16 que producen eosinofilia**
- **Contribuye a la remodelación vía Factor de Crecimiento de Fibroblastos 2**





RINOVIRUS SIBILANCIAS Y ASMA

RESPUESTA NORMAL: RECONOCIMIENTO DEL VIRUS POR RECEPTOR TOLL-3 GENERACION DE IFN APOPTOSIS DE LA CELULA INFECTADA REPLICACION VIRAL LIMITADA

EN PACIENTES CON EXACERBACION DE ASMA EL RNA DEL VIRUS PERSISTIA A LAS 6 SEMANAS EN EL 44% DE LOS ESTUDIADOS Y EN EL 25% DE LOS REESTUDIADOS A LOS 6 MESES

LOS PACIENTES CON VIRUS DETECTABLE A LAS 6 SEMANAS TENIAN MAS ASMA PERSISTENTE SEVERA, MENORES VALORES DE PEF Y UNA RECUPERACION MAS LENTA QUE LO SIN VIRUS A LAS 6 SEMANAS

- **ALTERACION EN LA FUNCION DE LA BARRERA EPITELIAL**
- **INCAPACIDAD DE LA CELULA EPITELIAL PARA GENERAR IFN-B**



DEFECTO EPITELIO Y ASMA

- INCAPACIDAD DEL EPITELIO DE DEFENDER AL PULMON DE UN VIRUS INOCUO ES PARTE DE UN DEFECTO EN EL EPITELIO RELEVANTE EN LA PATOGENIA DEL ASMA
- DEFICIENCIA EN PROTEINAS CONSTITUYENTES DE LAS UNIONES ESTRECHAS
- EL EPITELIO DE LOS ASMATICOS TIENE MENOR RESISTENCIA TRANSELECTRICA QUE AUMENTA CON LA EXPOSICION A IRRITANTES



DEFECTO EPITELIO Y ASMA

- ESTE DEFECTO DE BARRERA IMPIDE DEFENDERSE DE MULTIPLES INJURIAS AMBIENTALES QUE SON FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ASMA: tabaco, alergenicos, contaminantes intra y extradomiciliarios
- LA INTERACCION CON VIRUS Y POLUTANTES Y LA REPARACION EPITELIAL DEFECTUOSA MANTIENEN LA VIA AEREA COMO UNA HERIDA SIN CICATRIZAR E INFLAMADA



DEFECTO EPITELIO Y ASMA

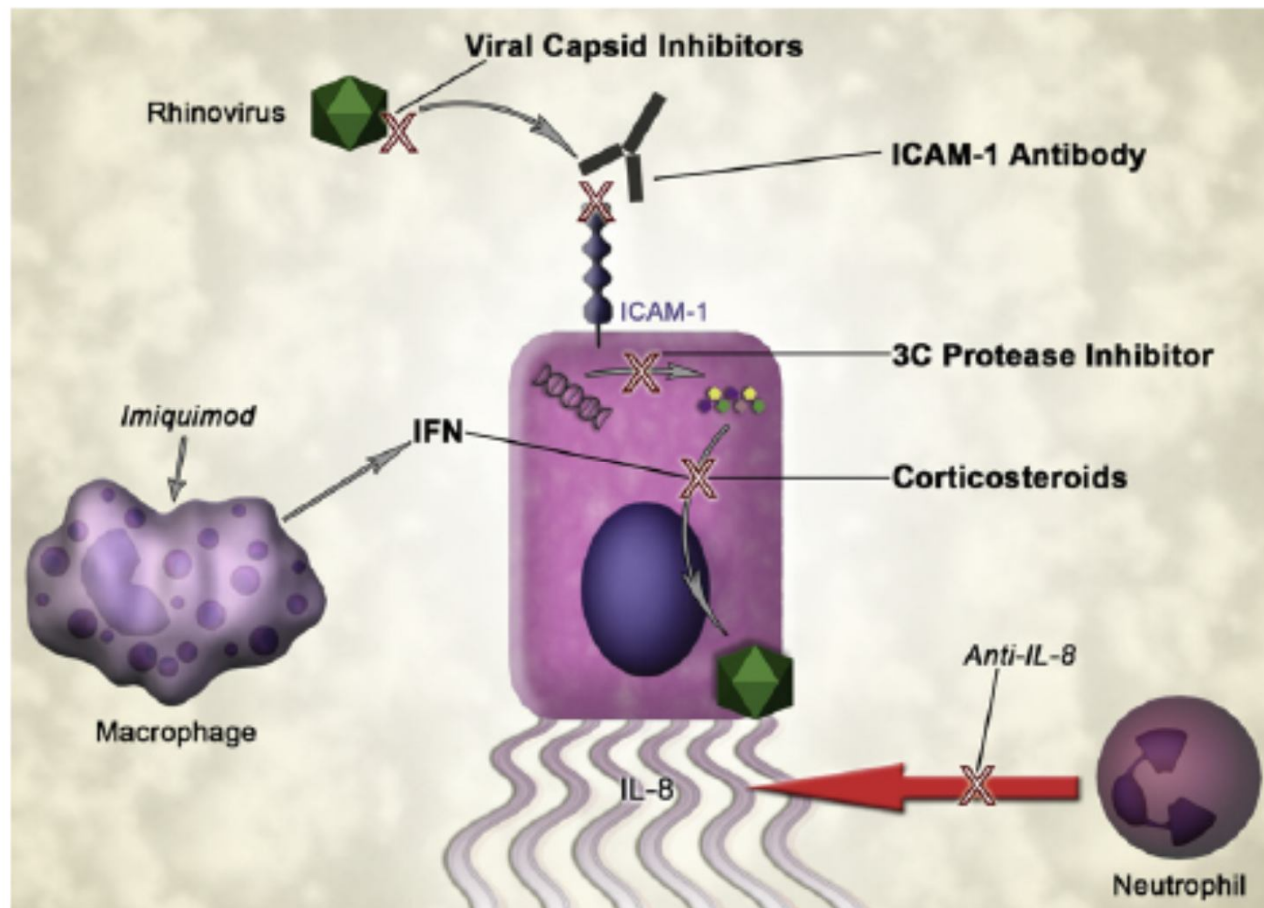
- Los estudios con esteroides inhalados en niños de 2 años que muestran que disminuyen los síntomas mientras se usan, pero no cambian la historia natural de la enfermedad, sugieren que SOLO la inflamación no explica los orígenes del asma
- Un defecto en la unidad trófica del epitelio sería el origen primario de la susceptibilidad al ASMA
- **EL RINOVIRUS PONE DE MANIFIESTO PRECOZMENTE EN LA VIDA ESTA PREDISPOSICION**




POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- **CORTICOIDES: Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema** Lehtinen P, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:570-5.
- **El efecto dura hasta un año y es mas notorio en los primeros 2 meses**
- **El uso de corticoides disminuye las exacerbaciones pero no las suprime**
- **No usar esteroides inhalados es factor de riesgo para presentar exacerbaciones inducidas por rinovirus**
- **En las infecciones experimentales con RV los corticoides reducen la hiperreactividad y la eosinofilia pero no disminuyen el reclutamiento de otras células inflamatorias incluyendo las células T**

POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO





responses, including the production of IFN- α (16). A possible precedent for this approach was demonstrated by Simon and colleagues who, in an open study, have shown that 1 to 2 years of regular treatment with low-dose intravenous IFN- α in 10 patients with corticosteroid-refractory severe asthma not only resulted in an impressive increase in FEV₁, increasing from 50 to 90% predicted, but also enabled a halving of the mean daily oral prednisolone dose, accompanied by an increase in IFN- α and IL-10 production by stimulated circulating mononuclear cells *ex vivo* (17).



CONCLUSIONES

- EL RINOVIRUS ES EL PATOGENO MAS RELEVANTE EN LA MARCHA INFECCIOSA DEL ASMA
- DETERMINAR SU PRESENCIA EN LOS PACIENTES CON SIBILANCIAS EN TODAS LAS EDADES ES FUNDAMENTAL
- SOSPECHARLO EN LACTANTES Y PRESCOLARES CON SIBILANCIAS E IFI (-) , EN VERANO, DE INSTALACION RAPIDA, ATOPICOS
- IDENTIFICA PRECOZMENTE UN GRUPO CON ALTO RIESGO DE ASMA ATOPICO Y EXACERCIONES SEVERAS



**CONCLUSIONES FINALES:
EN SIBILANCIAS.....**

EL SINCICIAL ES UNA ALPARGATA

**EL RINOVIRUS ES EL QUE
LA LLEVA**

ATTE SSS DR RAMIRO GONZALEZ V



OBJETIVOS:

**MOSTRAR ASPECTOS DE LOS NUEVOS
CONOCIMIENTOS SOBRE UN PATOGENO
MUY RELEVANTE EN PEDIATRIA**

**CON EL CUAL NO HAY NINGUNA
EXPERIENCIA EN CHILE**

**IMPORTANTES IMPLICANCIAS EN LA
PRACTICA CLINICA DIARIA**



POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- ANTILEUCOTRIENOS: uso por un año disminuyen en un 30% las exacerbaciones pero no reducen las curas esteroidales indicadas para las exacerbaciones severas
- En la epidemia de asma del “regreso a clases” (RV) disminuyen los días con síntomas de asma
- Curas cortas de montelukast al inicio del resfrío en pacientes con crisis inducidas por virus disminuye los síntomas pero no el uso de corticoides orales o B2
- Estos resultados tomados en conjunto muestran que los antileucotrienos producen un alivio “mild” pero no eliminan las exacerbaciones de Asma en niños



INFECCIONES RESPIRATORIAS

- El Croup, el SBO y la Neumonía son los tres principales manifestaciones de IRA
- Los Virus de la familia Paramyxoviridae, VRS, Metapneumovirus y parainfluenza causan la mayoría de los casos.
- Influenza importante en el brote
- Adenovirus presente todo el año



ETIOLOGIA VIRAL DE LA NEUMONIA

- **VRS e Influenza fueron la causa del 18 y 16% de las neumonías respectivamente**
- **Adenovirus, parainfluenza, y enterovirus causan un 10% adicional de NAC**
- **Metapneumovirus (hMPV) se encuentra entre el 5 y 20% de los casos. Neumonías en coinfección con VRS**
- **Con PCR el Rinovirus se detecto hasta en el 24% de las NAC (Finlandia)**
- **Rinovirus y virus emergentes son patógenos muy relevante....pero con pocos datos**



RINOVIRUS

- **PRESENTE EN EL LIQUIDO EN EL 25% DE LAS OTITIS MEDIA AGUDAS. (50%EN COINFECCION CON BACTERIAS)**
- **SE ENCONTRO RINOVIRUS EN EL CEPILLADO DE SENOS EN EL 40% DE PACIENTES CON SINUSITIS MAXILAR. UN TERCIO TENIAN COINFECCION BACTERIANA.**
- **CONCORDANTE CON EL HALLAZGO FRECUENTE DE ANOMALIAS EN LOS SENOS MAXILARES EN EL TAC DURANTE LOS RESFRIOS COMUNES.**
- **MUCHAS DE LAS OTITIS Y SINUSITIS DIAGNOSTICADAS COMO COMPLICACIONES BACTERIANAS DE LA INFECCION POR RINOVIRUS SON DIRECTAMENTE ATRIBUIBLES A LA INFECCION VIRAL Y NO REQUIEREN ANTIBIOTICOS.**



RINOVIRUS

- LA MITAD DE LAS NEUMONIAS CON PCR + PARA RINOVIRUS TIENEN EVIDENCIA DE COINFECCION BACTERIANA
- SINERGIA VIRUS BACTERIA
- LOS SEROTIPOS MAS IMPORTANTES SON EL HRV16 Y HRV-QPM RECIENTEMENTE DESCRITO Y QUE FRECUENTEMENTE PRODUCE INFECCION RESPIRATORIA (65%?)

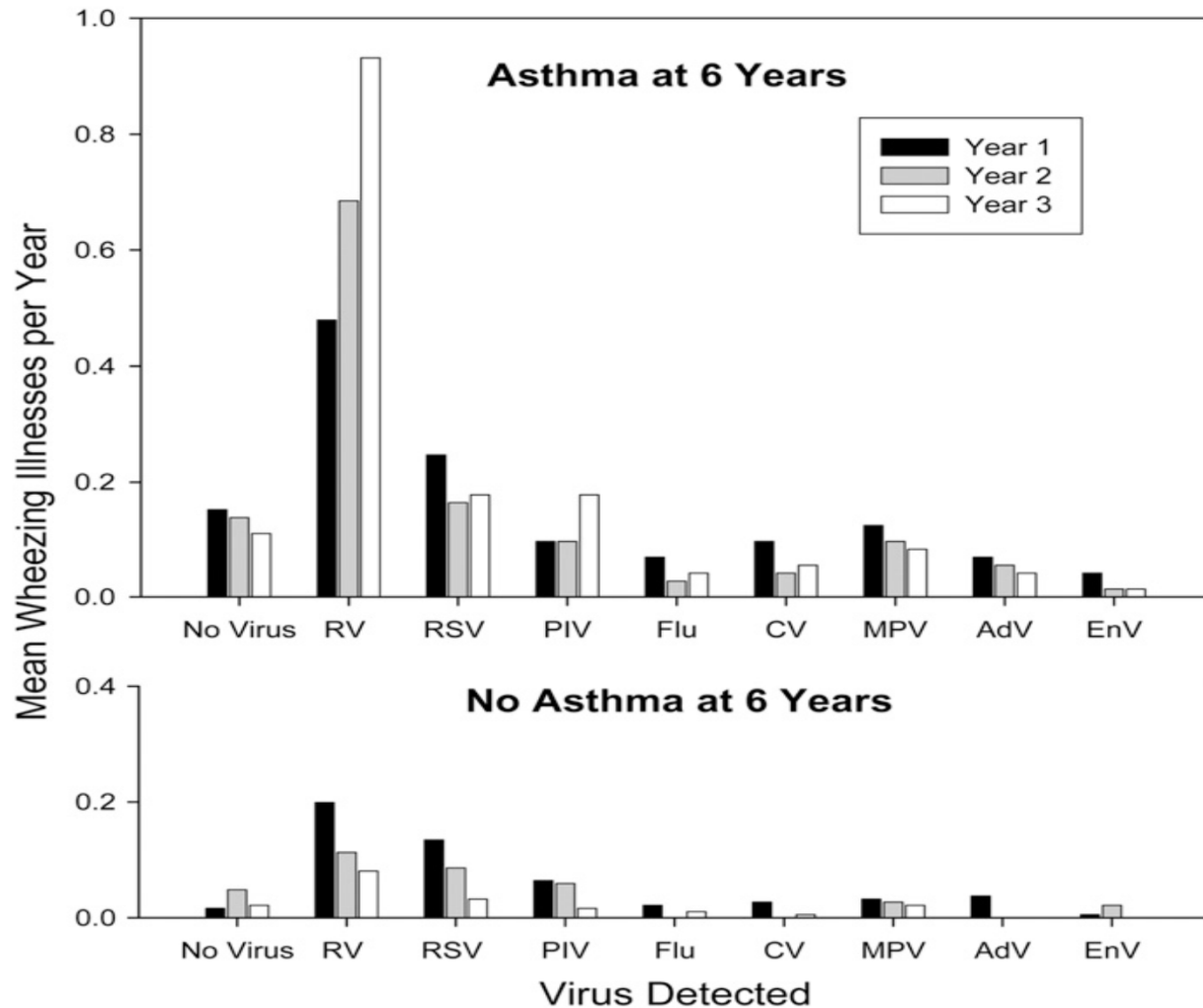


Figure 1. Viral etiology of wheezing illnesses in the first 3 years of life in children with and without asthma at age 6 years. Frequency of rhinovirus (RV) wheezing illnesses during the first 3 years of life increased in children with asthma (n 5 73) and decreased in children without asthma (n 5 186) at age 6 years



RINOVIRUS Y EXACERBACIONES DE ASMA

- SINTOMAS DE ASMA LO SUFICIENTEMENTE SEVEROS COMO PARA REQUERIR CONSULTA EN SU O REQUERIR CORTICOIDES
- ALTO IMPACTO EN MORBILIDAD, RIESGO VITAL Y CONSUMO DE RECURSOS
- ESTUDIOS CON PCR DEMUESTRAN LA PRESENCIA DE VIRUS EN EL 60-90% DE LAS EXACERBACIONES DE ASMA
- 60-80% RINOVIRUS
- MAS FRECUENTE A MENOR EDAD



RINOVIRUS Y SIBILANCIAS

(2000 Raijonen TM)

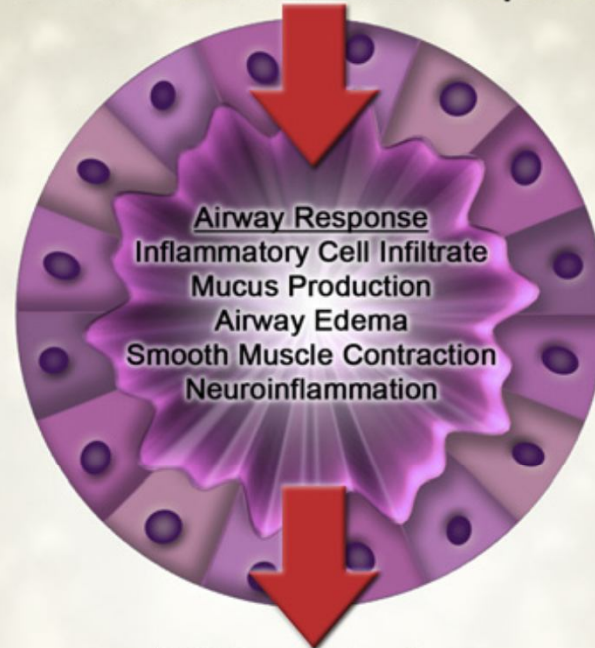
- ESTUDIO DE PROTEINA CATIONICA EN SUERO ORINA Y SECRECIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS POR BRONQUIOLITIS
- LOS NIVELES ELEVADOS SE ASOCIARON A RECURRENCIAS
- LOS NIÑOS SIN HALLAZGO VIROLOGICO TUVIERON LOS NIVELES MAS ALTOS
- RETROSPECTIVAMENTE SE CONCLUYO QUE ERAN SIBILANCIAS ASOCIADAS A RINOVIRUS



RINOVIRUS SIBILANCIAS Y ASMA

- CON PCR SE PUEDE DEMOSTRAR RV CIRCULANDO HASTA POR 2 SEMANAS EN LACTANTES CON ASMA HOSPITALIZADOS POR SIBILANCIAS VS SIN ASMA
- EN ASMATICOS EL VIRUS SE PUEDE DEMOSTRAR HASTA POR 6 SEMANAS EN LA VIA AEREA
- EN LOS ASMATICOS SEVEROS ENTRE LAS CRISIS ES POSIBLE DEMOSTRAR RINOVIRUS EN LAS BIOPSIAS

Rhinovirus & Immune Response



Airway Response
Inflammatory Cell Infiltrate
Mucus Production
Airway Edema
Smooth Muscle Contraction
Neuroinflammation

↑ Airflow Obstruction
↑ Airway Hyperresponsiveness
↑ Inflammation

↑ Asthma Symptoms

CONSECUENCIAS DE RESPUESTA INMUNE Y DE LA VIA AEREA
ALTERADAS AL RINOVIRUS