

¿Es el asma bronquial una enfermedad infecciosa?

A. Ribas^a y J.A. Mosquera^b

^aServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Asturias. ^bServicio de Neumología. Instituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias.

Asma bronquial: una enfermedad genética y ambiental

Estudios sobre la patogenia del asma bronquial coinciden en la coexistencia de factores genéticos, asociados a una fuerte ingerencia ambiental¹.

Dos son las hipótesis que se han barajado para caracterizar los factores exógenos. La hipótesis alérgica, con casi un siglo de vida, formula que agentes exógenos múltiples (antígenos y haptenos), al incidir sobre individuos atópicos inducen el cuadro asmático. Estos factores ambientales pueden ser de naturaleza muy variada: humos, polvo casero, pólenes, detritus de animales, etc. La hipótesis infecciosa, de aparición más reciente, descansa en que la inflamación bronquial, base anatómica del asma, podría ser producida por organismos vivos.

Papel de las infecciones en el asma infantil

La responsabilidad de algunos patógenos en el asma infantil ha sido reconocida en tres situaciones:

Infecciones como iniciadores del asma bronquial

Las infecciones respiratorias en los primeros años de vida inducirían lesiones en las vías aéreas, con la posterior aparición de procesos patológicos secundarios, como asma bronquial, bronquitis crónica o bronquiectasias. Esta atractiva idea no ha sido probada completamente². Los estudios transversales han sido contradictorios, entre otras razones porque las infecciones del tracto respiratorio inferior componen un grupo muy heterogéneo³. Así, para Vedal et al⁴ no existe relación entre flujos espiratorios obtenidos en la edad escolar e infecciones respiratorias padecidas en los dos primeros años de vida. En oposición a estos hallazgos, Paoletti et al⁵ observaban la aparición de enfermedad respiratoria tras infecciones previas en la infancia temprana.

Los estudios longitudinales han sido criticados por pérdida excesiva de pacientes, pero sus resultados apo-

yan el papel lesivo que tienen las infecciones ocurridas en los dos primeros años de vida sobre vías aéreas, con un aumento de la bronquitis y el asma bronquial en los años posteriores. Los estudios de Sidney y Boston^{6,7} demuestran un exceso de asma bronquial y descenso de volúmenes y flujos espiratorios máximos.

Infecciones como desencadenantes de ataques agudos y persistencia de asma

Los virus han sido los agentes que más se han identificado en las exacerbaciones del asma en el niño. En la serie de Carlsen et al, más de la mitad de los 873 niños con infecciones respiratorias virales presentaban cuadros obstructivos y, curiosamente, no aparecía obstrucción entre los que padecían neumonías⁸. Datos más limitados apoyan las precipitaciones de ataques agudos asmáticos, durante las epidemias por el virus de la influenza⁹, mientras que son muy evidentes en las infecciones por rinovirus. El mecanismo de acción de estos virus en la exacerbación del asma causaría un mayor daño del epitelio bronquial y por su actividad sobre los receptores vagales^{10,11}.

También se ha reconocido el papel de los virus como causantes de asma crónica durante la infancia. Se hallaron adenovirus en el lavado broncoalveolar de 34 niños con asma persistente, que estaba precedida por enfermedad respiratoria aguda¹². Se ha especulado que la persistencia del adenovirus mantendría una permanente estimulación inmunológica, perpetuando la inflamación de las vías aéreas¹³.

Existe, en los últimos años, un gran interés por el estudio de gérmenes atípicos en el asma bronquial. En 108 niños seguidos a lo largo de 13 meses se demuestra la relación entre *Chlamydia pneumoniae* con exacerbaciones asmáticas, mientras *Mycoplasma pneumoniae* no parece desempeñar ningún papel¹⁴.

Los datos arriba descritos son, a veces, difíciles de interpretar, puesto que niños asmáticos sintomáticos (y en los que puede aislarse algún agente infeccioso), la mayor parte de las veces cursan sin obstrucción de vías aéreas. En un meticuloso estudio sobre 183 niños, menos de un tercio de los que tenían síntomas presentaba descenso de los flujos espiratorios; por contra, el 40%

Correspondencia: Dr. J.A. Mosquera.
Servicio de Neumología. Instituto Nacional de Silicosis.
Dr. Bellmunt, s/n. 33006 Oviedo.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 308-311)

de los descensos del pico flujo espiratorio ocurrían en ausencia de síntomas¹⁵. Por ello, estudios que no valoran síntomas y descensos de flujos pueden ser insuficientes en sus conclusiones.

Infecciones virales como protección contra la atopia

Se reconoce que infecciones virales en la temprana infancia protegen al niño contra la atopia. La disminución en el número de hijos en las familias occidentales, junto a las medidas higiénicas, hacen que descienda el número de viriasis en la infancia, lo que provocaría un aumento del asma bronquial.

Situaciones similares ocurren en lugares aislados, como la isla Tristan da Cunha, donde los 300 isleños tienen una baja prevalencia de anticuerpos contra virus comunes y una prevalencia de asma bronquial del 40%. Cuando los isleños fueron evacuados a Inglaterra, por una erupción volcánica, allí padecieron un alto número de infecciones respiratorias, pero la prevalencia de asma descendió al 20%¹⁶. Similar protección contra la atopia se ha descrito en niños de Guinea-Bissau con parotiditis¹⁷ y en jóvenes italianos portadores del virus de la hepatitis A¹⁸.

Esta protección de las infecciones virales se explica porque éstas inducirían una respuesta inmunológica a través de la clase Th1, con producción de interferón gamma e interleucina 1, que inhibirían la respuesta Th2 y la producción de inmunoglobulinas, que favorecen la atopia¹⁹.

Papel de las infecciones en el asma bronquial del adulto

La repercusión que las infecciones tienen sobre la agudización asmática del adulto es materia de debate, debido a la similitud clínica del ataque agudo de asma y las infecciones de las vías aéreas. A esto hay que añadir la dificultad para conocer si un agente infeccioso es un patógeno o un simple comensal.

Los virus han sido los agentes desencadenantes de agudizaciones asmáticas mejor reconocidos, siendo rinovirus, picornavirus, virus respiratorio sincitial e influenza los que se han aislado con mayor frecuencia.

De 10 series publicadas, cuatro corresponden a estudios transversales que señalan que entre las exacerbaciones del asma, entre el 0 y el 29% son debidas a infecciones²⁰⁻²⁴. Los seis trabajos restantes corresponden a estudios longitudinales, siendo la incidencia de ataques de asma precipitados por infecciones desde el 10%²⁵⁻²⁷ hasta el 44%²⁸⁻³⁰.

Los cambios detectados en el esputo durante las infecciones virales son cualitativamente similares entre asmáticos y sujetos sanos, pero los primeros tienen una respuesta inflamatoria aumentada (neutrófilos, interleucina 8, etc.)³¹.

Debe recordarse que tras la vacunación con virus de la influenza muertos aparece hiperreactividad bronquial aumentada en los asmáticos, pero sin aumento de la sintomatología^{32,33}.

Ha habido un renovado interés, en los últimos años, por el estudio de gérmenes atípicos (al igual que ha ocurrido en el asma infantil) en la patogenia del asma

del adulto. Los resultados son contradictorios y se requieren más estudios.

En el asma agudizada, mediante las determinaciones serológicas durante las exacerbaciones y la convalecencia, aparecían seroconversiones para *Chlamydia* y *Mycoplasma* en un 8 y un 2%, respectivamente³⁴. En el asma crónica estable, las determinaciones mediante PCR de las biopsias transbronquiales fallaban en detectar *Chlamydia* sp., pero aparecía *Mycoplasma* sp., aunque en estos últimos no se observaban elevaciones de los títulos serológicos³⁵. Por último, no se ha encontrado mayor frecuencia de infecciones agudas o antiguas por *Chlamydia* sp., entre asmáticos o controles, cuando se determinan por serología, excepto en el grupo de asma crónicas severas, donde se encuentran títulos compatibles con infecciones previas por *Chlamydia* sp.³⁶.

CCF, DCT y protozoos: un dilema citológico y una solución salomónica

De manera característica, las células ciliadas, bien del tracto respiratorio o en otras localizaciones como trompas de Falopio, endocervix o quistes de ovario, pueden fragmentarse formándose restos ciliados, cuyos cilios continúan batiendo rítmicamente en las cavidades corporales. Este hecho ha provocado que surgieran varias publicaciones en las que se confundían estos fragmentos ciliados con protozoos flagelados^{37,38}. A los fragmentos ciliados del árbol respiratorio, de acuerdo con Papanicolaou, se les denominó ciliocitoforia o CCF, mientras que en otros órganos y cavidades se les conoce como penachos ciliados desprendidos o DCT.

Nosotros hemos observado que existen estructuras en el esputo que corresponden a restos ciliados CCF o DCT, y también ameboflagelados con proyecciones filiformes, los cuales se mueven de manera irregular y sin ritmo, a diferencia de los penachos ciliados CCF y DCT, que tienen sincronía, moviéndose siempre los cilios en la misma dirección. Aplicando luz ultravioleta en las tinciones de Papanicolaou, los ameboflagelados tienen autofluorescencia, mientras que los CCF y DCT carecen de la misma. Además, realizando la tinción específica para protozoos de Heidenhain estos ameboflagelados se tiñen selectivamente³⁹. A este ameboflagelado lo hemos denominado *Vetusta jacobii* en tanto no tengamos una mejor clasificación taxonómica.

Ameboflagelados (*Vetusta jacobii*) en el asma

Varios datos relacionan el ataque agudo de asma con estos flagelados:

1. La coexistencia de asma y protozoos en el esputo tiene una fuerte correlación estadística ($p < 0,00001$), no encontrándose este vínculo tan estrecho en otras enfermedades respiratorias productoras de esputo.

2. En las agudizaciones del asma bronquial se observa este parásito en las secreciones bronquiales por encima del 75%, sin que existan diferencias entre las distintas estaciones del año, siendo por ello su presencia perenne en el tiempo⁴⁰.

3. Datos iniciales permiten asegurar que idéntico parásito se encuentra en asmáticos nacidos y que viven en dos continentes diferentes, Europa y África. Observaciones similares han sido descritas en el lejano Oriente y Asia. Todo ello sugiere una distribución mundial.

4. Al menos *Vetusta Jacobi* subsiste dentro del árbol bronquial en tres formas: ameboide, flagelada y quística.

5. *Vetusta Jacobi* tiene múltiples gránulos eosinófilos que salen del parásito por exocitosis o por destrucción de los citoplasmas⁴¹.

Hipótesis parasitaria sobre el origen del asma

Los hechos anteriormente reseñados permiten formular una hipótesis protozoaria del asma. Los protozoos son organismos muy antiguos (de ahí su nombre) con más del 25.000 especies y una amplia distribución en la naturaleza⁴². El tracto respiratorio, con su termorregulación, secreciones, oscuridad, etc., es un magnífico hábitat; nunca se los ha visto invadiendo la pared bronquial, lo que indica que viven en la luz bronquial, como ocurre con *Trichomona vaginalis*, y con otras enfermedades protozoarias. La inflamación y denudación de la mucosa, posiblemente sea producida mediante sustancias químicas y en especial por los gránulos eosinófilos, muy abundantes en las secreciones bronquiales de los asmáticos.

La cronicidad o recurrencia depende de los ciclos del parásito y de las defensas del organismo. Son hechos conocidos en otros ameboflagelados su tendencia a desarrollarse en presencia de bacterias y la aparición rápida de flagelos cuando se agitan o diluyen los medios de cultivo⁴³. Ambos datos permiten imaginar el efecto pernicioso de una infección respiratoria sobreañadida, o la inducción de la tos, que favorecería la aparición de flagelos con más formas móviles que llevarían a invadir nuevas zonas del árbol bronquial. Por otra parte, en las zonas denudadas de los bronquios existe una íntima relación entre la sangre de los capilares y las partículas presentes en la luz bronquial, favoreciendo la acción de los haptenos, pólenes, humos tóxicos, bacterias, etc., amplificando la inflamación bronquial y la mayor irritabilidad de las terminaciones nerviosas.

Además, las defensas del organismo, locales y generales, con toda la pléyade de elementos (linfocitos B y T, interleucinas, integrinas, adhesinas, etc.) permiten expresar lo mismo que en otras enfermedades infecciosas: las diferentes respuestas del organismo humano, bien como portador o con mínima enfermedad, recurrencia de los ataques y estados crónicos y graves del asma bronquial.

Presente

La utilidad presente de este hallazgo es que la presencia de protozoos en las secreciones bronquiales permite reconocer un 20% más de asma graves previamente no diagnosticados por especialistas cualificados⁴⁰ por lo que es un buen marcador de asma bronquial.

Futuro

La tarea inmediata pasa por aislar, cultivar y reproducir la enfermedad en animales de experimentación. La potencialidad práctica de estos hallazgos radica no sólo en un mejor conocimiento de la etiopatogenia del asma, sino en la posibilidad de curar esta enfermedad crónica, que en el presente sólo tiene tratamiento sintomático, evitando sufrimiento, muertes y un coste económico gigantesco.

Toda la compleja sintomatología del asma podría estar relacionada con un agente patógeno único, y éste puede ser el protozoo ameboflagelado: *Vetusta Jacobi*.

BIBLIOGRAFÍA

- Duffy DL, Mitchele CA, Martin NG. Genetic and environmental risk for asthma. A cotwin control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 840-845.
- Burrows B, Taussig LM. As the twig is bent, the tree inclines (perhaps). *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 813-815.
- Carlsen KH, Larsen O, Orstavik J. Acute bronchiolitis in infancy. The relationship in later recurrent obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 86-92.
- Vedal S, Schenker MB, Samet JM, Speizer FE. Risk factors for childhood respiratory disease. Analysis of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 187-192.
- Paoletti P, Prediletto R, Carrozzi L, Viegi G, Di Pede F, Carmignani G et al. Effects of childhood and adolescent adulthood respiratory infections in a general population. *Eur Respir J* 1989; 2: 428-436.
- Woolcock AJ, Leeder SR, Peat JK, Blackburn CRB. The influence of lower respiratory illness in infancy and childhood and subsequent cigarette smoking on lung function in Sidney School children. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 5-14.
- Gold DR, Tager IB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FE. Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 877-889.
- Carlsen KH, Orstavik Y. Bronchopulmonary obstruction in children with respiratory virus infections. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 92-98.
- Lin CY, Kus Y, Liu WT, Lin CC. Immunomodulation of influenza virus infection in the precipitating asthma attack. *Chest* 1998; 93: 1.234-1.238.
- Buss WW. The role of respiratory infection in airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: S77-S79.
- Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 573-578.
- Macek V, Sorli J, Kopriva S, Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 7-10.
- Hogg JC. Adenoviral infection and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 2-3.
- Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349.
- Clough JB, Sly PB. Association between lower respiratory tract symptoms and falls in peak expiratory flow in children. *Eur Respir J* 1995; 8: 718-722.
- Martínez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood, could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1.189-1.191.
- Shaheen S. Discovering the causes of atopy. Patterns of childhood infection and fetal growth may be implicated. *BMJ* 1997; 314: 987-988.
- Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisiri R, Rapicetta M, Chionne P et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314: 999-1.003.

19. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47: 450-455.
20. Halperin SA, Eggleston PA, Beasley P, Surati P, Owen Hendley J, Gröschel DHM et al. Exacerbations of asthma in adults during experimental rhinovirus infection. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 976-980.
21. Huhti E, Mokka T, Nikoskelainen J, Halonen P. Association of viral and mycoplasma infections with exacerbations of asthma. *Ann Allergy* 1974; 33: 145-149.
22. Minor TE, Dick EC, Baker JW, Oullete JJ, Cohen M, Reed CE et al. Rhinovirus and influenza A infections as precipitants of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 149-153.
23. Sokhandan M, McFadden ER, Huang YT, Mazanec MB. The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults. *Chest* 1995; 107: 1.570-1.575.
24. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infections in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591-596.
25. Clarke CW. Relationship of bacterial and viral infections to exacerbations of asthma. *Thorax* 1997; 34: 344-347.
26. Hudgel DW, Langston L, Selner JC, McInstosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 393-397.
27. Beasley R, Coleman DE, Hermon Y, Holst PE, O'Donnell TV, Tobias M. Viral respiratory tract infections and exacerbations of asthma in adult patients. *Thorax* 1988; 43: 679-683.
28. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982-986.
29. Altner RL, Guy E, Kalpalatha KG, Zimmerman JL, Baldi V, Baxter BD et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2.453-2.459.
30. Minor TE, Dick EC, Baker JW, Oullete JJ, Cohen M, Reed CE et al. Rhinovirus and influenza A infections as precipitants of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 149-153.
31. Pizzichini MM, Pizzichini E, Efthimiadis A, Chanhom AJ, Johnston SL, Mahony J et al. Asthma and natural colds. Inflammatory incides in induced sputum. A feasibility study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1.178-1.184.
32. De Jongste JC, Degenhart HJ, Neijens HJ, Duiverman EJ, Raatgeep HC, Kenebijn KF. Bronchial responsiveness and leucocyte reactivity after influenzae vaccine in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 196-200.
33. Banks J, Bevan C, Fennerty A, Ebden P, Walters EH, Smith AP. Association between risk in antibodies and increase in airway sensitivity after intramuscular injection of killed influenzae virus in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 268-272.
34. Allegra L, Blasi F, Centanni S, Cosentini R, Denti F, Raccanelli R et al. Acute exacerbation of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Eur Respir J* 1994; 7: 2.165-2.168.
35. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Waston H, Williamson J, Mannion BP et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adult with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1.001.
36. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998; 53: 254-259.
37. Gaudfroy M, Coliche D. Deux cas de vaginite due a un parasite encore inconnu en pathologique gynecologique. *J Sci Med Lille* 1971; 89: 301-302.
38. Jabamoni R, Dodson MC et al. Unusual protozoal infestation of the cervical mucus. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 224-227.
39. Ribas A, Mosquera MA. Amoeboflagellates in bronchial asthma. *Acta Cytol* 1998; 42: 685-690.
40. Mosquera JA, Ribas A. Perennial presence of amoeboflagellates (*Vetusta jacobii*) in the sputum of acute bronchial asthma. *Eur Respir J* 1998; 12 (Supl 29): S45.
41. Mosquera JA, Ribas A. Sputum cytology. New trends in differential diagnosis of asthma from COLD. Amsterdam: 6th Congress of the European Society of pneumology (SEP), 1987; 29.
42. Corliss JO, Patterson DJ. *Progress in Protisology*. Vol. 1. Bristol: Bioprest Ltd. 1986; 115-163.
43. Prescott DM. *Methods in cell physiology*. Vol. IV. Amoeboflagellates as Research Partners. Amoeboflagellates in Nature. Nueva York, 1970; 360-405.