

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS: VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO (RSV)

Ana María Castro

Depto. Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Datos históricos

El virus sincicial respiratorio fue aislado por primera vez en **1956** de un chimpancé de laboratorio que presentaba cuadro clínico asociado al resfriado común.

El virus crecido y aislado a partir de cultivo celular se inoculó en chimpancés, en los cuales se produjo **coriza**, por lo que se le dio originalmente el nombre de **virus de coriza del chimpancé**.

Poco tiempo después, un virus idéntico fue aislado de un niño con neumonía y de otro con laringotraqueobronquitis. En ambos casos el agente viral produjo el mismo efecto citopático (formación de **sincitios**) que el observado para el virus de coriza del chimpancé.

Estudios serológicos demostraron que la mayoría de los niños habían sufrido infección por este virus antes de los **cuatro años de edad**.

De acuerdo con estos antecedentes se estableció: a) el origen humano del virus (**único hospedero**); b) la formación de sincitios como **efecto citopático característico** (ECP) y c) considerando el ECP se le asignó el nombre de **Virus Sincicial Respiratorio** (RSV).

El virus

Pertenece a la familia *Paramixoviridae*, al género *Pneumovirus*. Es un virus **envuelto** (bicapa lipídica), de estructura pleomórfica, de 150-300 nm de diámetro. Ancladas a la envoltura se localizan las **glicoproteínas virales (F, G y SH)**, las cuales participan en la unión (G) y penetración (F) del virus a la célula hospedera. Este virus presenta una nucleocápside de simetría **helicoidal** de 12-15 nm de diámetro. En el interior de la nucleocápside se localiza el genoma viral que corresponde a una hebra sencilla de **ARN no segmentada** de polaridad **negativa**. Asociadas al ARN viral se encuentran las proteínas virales **N, P y L**, que constituyen la **nucleocápside**. El ARN viral

codifica para 11 proteínas: 9 estructurales 2 no estructurales. La **replicación** viral se lleva a cabo en el **citoplasma** (Figura 1 y Figura 2).

Estructura viral

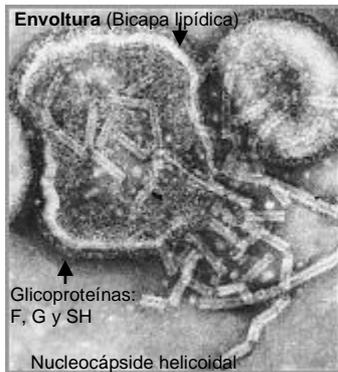


Figura 1. Micrografía electrónica del RSV

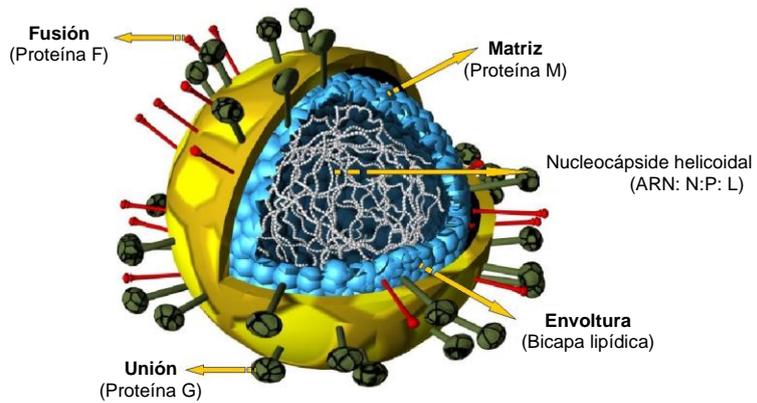


Figura 2. Representación esquemática del RSV

Transmisión y Enfermedad

- El RSV se transmite principalmente por **contacto directo** a través de manos u objetos contaminados (fomites), y en menor proporción por aerosoles.
- Infecta el **epitelio respiratorio**; y la transmisión del virus a lo largo del tracto respiratorio es el resultado de la **interacción célula-célula**, evento mediado por la proteína viral F.
- Es el **Primer agente** causal de **bronquiolitis, bronquitis y neumonía** en niños y lactantes.
- La presencia de **anticuerpos maternos neutralizantes**, no reduce el riesgo de transmisión e infección.

Enfermedad por el virus sincitial respiratorio

La infección por este virus se presenta principalmente en niños entre las seis semanas y los nueve meses de edad, y origina síntomas del **tracto respiratorio superior (flujo nasal, estornudo, faringitis y malestar general)**.

Sin embargo, entre el 25 y 40% de estas infecciones tienen una evolución hacia el **tracto respiratorio inferior**.

El RSV infecta sobre todo bronquios y alvéolos pulmonares, las infecciones causadas por este virus se han denominado **crup o garrotillo, bronquitis, bronquiolitis y neumonía**. La fase aguda dura de una a tres semanas, se caracteriza por **tos, sibilancias y dificultad para respirar**. La gravedad de la afección respiratoria y su prevalencia durante los brotes, son la causa del gran número de hospitalizaciones que se registran anualmente en las unidades de pediatría. Los ancianos y los individuos que padecen alteraciones inmunológicas son también susceptibles a la infección por este virus.

Manifestaciones clínicas

(Período de incubación de dos a cuatro días)

- Rinitis.
- Tos.
- Estertores (sibilancias).
- Disnea.
- Cianosis.
- Fiebre variable.

La enfermedad aguda puede durar de 10 a 14 días.

Patogénesis

El RSV, es el agente etiológico más frecuente de las infecciones de vías bajas en lactantes y niños en todo el mundo. Incluso, se ha llegado a relacionar con un incremento mayor al 20% de las neumonías con condensación alveolar.

Clásicamente se ha descrito como el agente etiológico más frecuente de las bronquiolitis en el lactante, así como de las neumonías en este grupo de edad.

Se considera el virus respiratorio, que con más frecuencia provoca enfermedad en el lactante que condiciona hospitalización.

El virus sincicial respiratorio ingresa al hospedero a través del tracto respiratorio superior, se une a células del epitelio, se introduce en éstas y se multiplica, para luego infectar a las células adyacentes **formando sincitios** (fusión de membranas), con la consecuente muerte celular; lo que da lugar al desarrollo del proceso inflamatorio, que se inicia con la llegada de los neutrófilos y posteriormente por las diferentes poblaciones de células del sistema inmune.

El daño ocasionado por este virus se localiza en bronquios, bronquiolos y alvéolos pulmonares. Este consiste en necrosis de células epiteliales, infiltrados inflamatorios intersticiales (lo que ocasiona taponamiento de vías respiratorias pequeñas con material que contiene moco), células necróticas y fibrina. La obstrucción de vías aéreas pequeñas a causa de "tapones" de material necrótico, favorece la instalación de un **cuadro respiratorio agudo grave**. Este proceso de taponamiento de árbol respiratorio bajo, da lugar a una mayor dificultad para respirar que se manifiesta como disnea, así como por tiros intercostales y claviculares.

La infección puede seguir dos vías: **autolimitarse**, dependiendo del estado del inmunológico del paciente, o **evolucionar** y diseminarse al tracto respiratorio inferior. Dentro de la respuesta inmune protectora, tenemos a los anticuerpos, que por opsonización eliminan al virus; y a las células T citotóxicas, quienes identifican a las moléculas de los virus presentes en la membrana de las células infectadas, interaccionan con ellas y a través de citotoxinas las destruyen.

Complicaciones

Entre las principales complicaciones por el RSV, se considera a la coinfección por bacterias como son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, entre otras.

Al agregarse una bacteria al RSV, los síntomas se exacerban y se agrega fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, malestar general, entre otros síntomas. De no tratarse a tiempo, se corre el riesgo de fallecer.

Epidemiología

Cada año se reconocen brotes comunitarios por RSV, que se inician en cualquier momento desde finales de otoño hasta principios de primavera; sin embargo, las infecciones por este virus generalmente se presentan en **invierno**. El brote ordinario dura de ocho a doce semanas y puede afectar casi a la mitad de las familias en donde hay niños. La duración habitual de la excreción viral es de cinco a siete días; no obstante, los lactantes suelen continuar con la excreción de virus durante nueve a veinte días, o incluso más.

La diseminación del RSV en hospitales es un problema de primera importancia. El control consiste en lavado de manos de las personas que tengan contacto con el paciente, aislamiento del personal y de los visitantes que experimenten una forma de infección respiratoria.

Existen dos grupos de RSV, el **A** y el **B**. La clasificación del virus se hace con base en la diversidad genética de la glicoproteína G. Estos dos grupos cocirculan en la población, en una misma epidemia, siendo **el grupo A**, el de mayor **prevalencia**. Sin embargo, la severidad de la enfermedad no se asocia comúnmente con alguno de los tipos virales en particular. Las **epidemias** por este virus se presentan anualmente, entre los meses de **enero a marzo**.

La mayor parte de la población presenta infección del tracto respiratorio superior y sólo del **15 al 50%** de la población puede presentar **complicaciones severas** que involucren al tracto respiratorio inferior. La incidencia de hospitalización de acuerdo con un estudio realizado a un total de 214 niños señala 15% para niños menores de 4 años y 24% para menores de seis meses con enfermedad congénita cardíaca. La alta tasa de mortalidad (**4,500 muertes/año**), se presenta principalmente en pacientes con problemas congénitos, displasia broncopulmonar e inmunocomprometidos. La **infección por RSV** en adultos, es común en personas **mayores de 60 años**; y en pacientes inmunocomprometidos llega a presentarse en forma severa. La **mortalidad** asociada a neumonía en estos casos puede ser de **80-90%**.

EL **RSV** afecta mayormente a niños entre **0 y 2 años**. La infección primaria por este virus **no induce inmunidad protectora** por lo que a lo largo de la vida se presentan **infecciones recurrentes**.

Virus sincicial respiratorio en México

En México no existen reportes que señalen a RSV como principal agente etiológico de las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (bronquitis, bronquiolitis y neumonía), sin embargo, las **infecciones respiratorias agudas bajas** constituyen la **segunda causa de mortalidad infantil en nuestro país** (Niños menores de 1 año: 3128 defunciones, tasa 152.70 por cada 100,000 nacidos vivos registrados; Niños de 1 a 4 años: 662 defunciones, tasa 7.42 por cada 100,000 habitantes). Fuente: Base de datos de defunciones INEGI/SSA, Dirección General de Información en Salud, CONAPO, 2002. Proyecciones de la Población de México, 2000-2050.

El Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el presente año informa que, las entidades de residencia con mayor número de casos confirmados por otros virus respiratorios (OVR), son el Estado de México y la Ciudad de México, donde predominó el virus sincicial respiratorio (VSR). Estas cifras no incluyen influenza o SARS-CoV-2. El total de casos hospitalizados por OVR corresponde a 425, de los cuales el 64 % (n=271) fueron debidos al VSR. Respecto a los casos hospitalizados y grupos de edad por VSR que reportan un mayor número de casos son los grupos de 1 a 4, menores de 1 año y de 5 a 9 años, mismos grupos que predominan en los casos confirmados. Hasta el corte de información de la temporada estacional 2023–2024 del 14 de noviembre, **no se han registrado defunciones por VSR.**

Dentro de los OVR, tenemos:

Los Rinovirus que pertenecen a la familia *Picornaviridae* y a los virus de la familia *Coronaviridae* (**covid-19**). Los virus de ambas familias son los agentes

etiológicos del síndrome de **Cataro común**, cuya característica principal es que se multiplican en una temperatura de entre 33 y 35 grados centígrados.

El virus de la **influenza**, que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, agente etiológico del **Síndrome gripal**. Este virus tiene la capacidad de diseminarse a tracto respiratorio inferior y causar destrucción del epitelio respiratorio, con las siguientes manifestaciones clínicas: malestar general, cefalea, fiebre, mialgias, tos no productiva, entre otros. Estas manifestaciones duran aproximadamente tres días, de no haber complicaciones los síntomas desaparecen.

En niños este virus causa Bronquiolitis (con espasmos laríngeos) y otitis media.

Tratamiento para el virus de la influenza: Oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir. El mecanismo de acción tanto de oseltamivir (Tamiflu) como de zanamivir, es que actúan bloqueando enzimas en la superficie del virus llamadas neuraminidasas. Cuando se bloquean las neuraminidasas (moléculas de envoltura del virus), el virus no puede propagarse, pues se inhibe la liberación de los viriones de la célula infectada.

En el tratamiento de la gripe, la administración de se debe iniciar en los dos primeros días desde la aparición de los síntomas gripales.

Adenovirus, pertenece a la familia *Adenoviridae*, agente etiológico de **Faringoconjuntivitis, Cistitis hemorrágica, Gastroenteritis**, entre otros.

Cabe mencionar que, los virus antes señalados **poseen envoltura**, excepto **Rinovirus**. La envoltura la adquieren de nuestras células, y está constituida por una bicapa de fosfolípidos (Figura 2), lo cual los hace mas sensibles a la temperatura, a la desecación, así como a sustancias que dañan a los lípidos. Esto favorece que las moléculas de superficie que son las que se unen a los receptores de nuestras células, y que en general son glicoproteínas,

modifiquen su estructura tridimensional de tal manera que estas proteínas modificadas ya no son reconocidas por los receptores de nuestras células.

Diagnóstico

Las características clínicas no permiten llevar a cabo un diagnóstico certero por lo que se requiere:

- El aislamiento del virus
- Ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), inmunofluorescencia (Fig. 3)
- Ensayos de Retro Transcripción y Reacción de la Polimerasa en Cadena (RT-PCR).

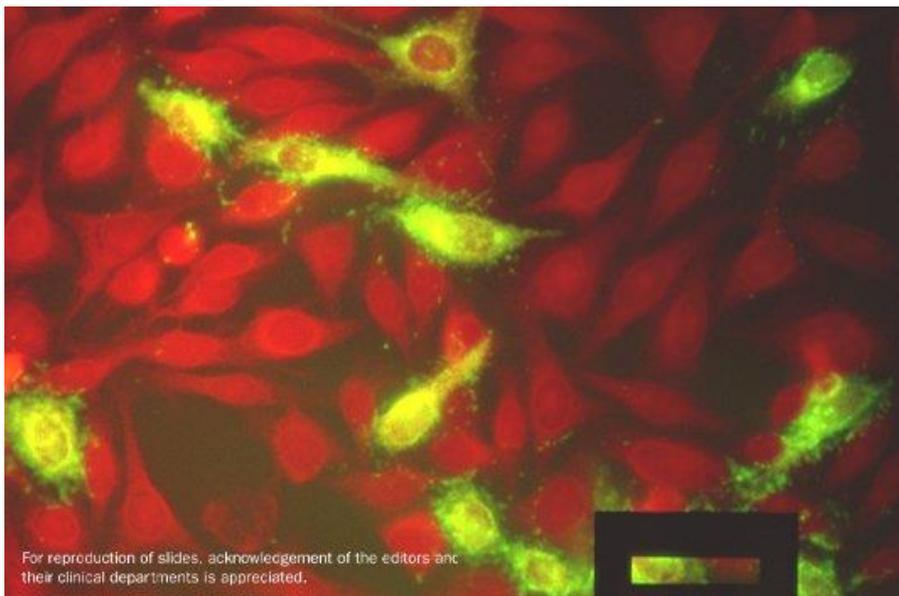


Figura 3. Diagnóstico rápido de RSV por inmunofluorescencia a partir de secreciones respiratorias. Las células de color verde, son células infectadas por el virus RSV.

Tratamiento

Para los casos severos del tracto respiratorio inferior por RSV se recomienda:

Tratamiento sintomático:

- El uso de mucolíticos.

- Aplicación de ambiente húmedo.
- En los casos más severos aplicación de asistencia respiratoria.
- El uso de **broncodilatadores** es aún controvertido, aunque puede funcionar en niños mayores de dos años y/o en caso de dificultad para respirar.
- Los **corticoesteroides** son comúnmente utilizados para el control del proceso inflamatorio.

Tratamiento antiviral:

- La **ribavirina** (análogo de base) que inhibe la replicación viral, se administra en forma de aerosol por 12 a 18 horas durante 3 a 7 días. Puede aplicarse de forma alternativa en altas dosis por dos horas tres veces al día. De acuerdo con la Sociedad Americana de Pediatría, el uso de este fármaco sólo debe aplicarse en niños con enfermedad congénita cardíaca, enfermedad crónica pulmonar o en infección respiratoria severa. El tratamiento debe administrarse inmediatamente después del **diagnóstico positivo para RSV**.
- El uso de anticuerpos neutralizantes anti-RSV (**RSV-IVIG**) como terapia alternativa para grupos de alto riesgo. La aplicación de RSV-IVIG en esta población es por 4 o 5 meses durante la temporada asociada a infecciones por RSV. La administración de estos anticuerpos reduce la frecuencia y duración de hospitalización hasta en un 55%, y disminuye el número de días en terapia intensiva hasta en un 97%. Aunque no hay evidencias de reducción en la mortalidad.
- **Synagis** (MEDI-4930 o Palivizumab), es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F. La eficiencia de neutralización es de **50 a**

100 veces mayor que **RSV-IVIG**. Esta estrategia de terapia pasiva está siendo utilizada en la inmunopprofilaxis de niños prematuros, y niños con enfermedad crónica pulmonar.

Vacunas

Vacuna de RSV inactivada con formalina (1966). Esta vacuna no cumplió con las expectativas de conferir protección a la población susceptible, por el contrario, la aplicación de esta vacuna ocasionó **cuadros más severos** cuando los niños inmunizados se enfrentaron a una segunda reinfección por RSV. La vacuna inactivada **no** indujo **anticuerpos neutralizantes** eficientes ni linfocitos T **CD8+**, pero estimuló la producción de linfocitos T CD4+.

Ante los resultados obtenidos con la vacuna inactivada, se propuso la producción de una **vacuna atenuada**. En 1966 aparece el primer candidato de vacuna atenuada de RSV. Esta cepa vacunal **RSV cp52** resultó segura e **inmunogénica** en **adultos** y en **niños** mayores de **cuatro años**, pero insuficientemente atenuada para niños seronegativos.

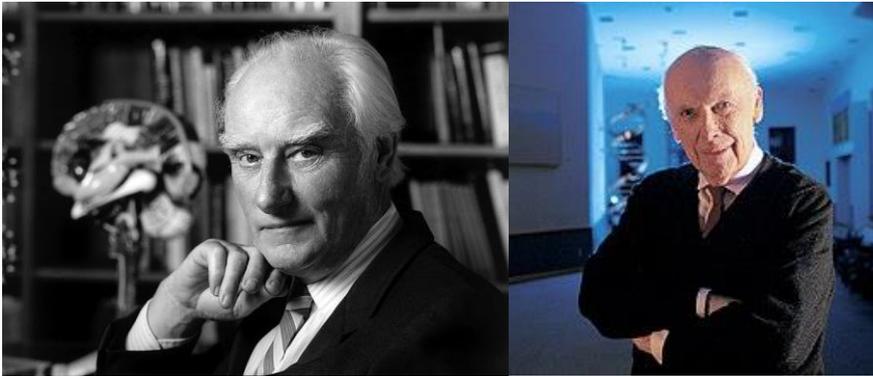
Otro candidato para vacuna es la cepa **RSV 248/404**. Esta vacuna es segura e inmunogénica para **niños seronegativos menores de un año** y confiere protección contra un segundo reto, aplicada seis meses después; dentro de los efectos colaterales sólo causa un resfriado ligero.

Las vacunas de **subunidades** utilizan principalmente a las proteínas **F** y **G**, esto debido a su alta inmunogenicidad. Este tipo de vacuna **no** induce respuesta de células **CD8+**. Puede utilizarse en niños seropositivos (primo-infección) y en adultos mayores. Además, es importante en la inmunización materna.

La medicina en la cultura

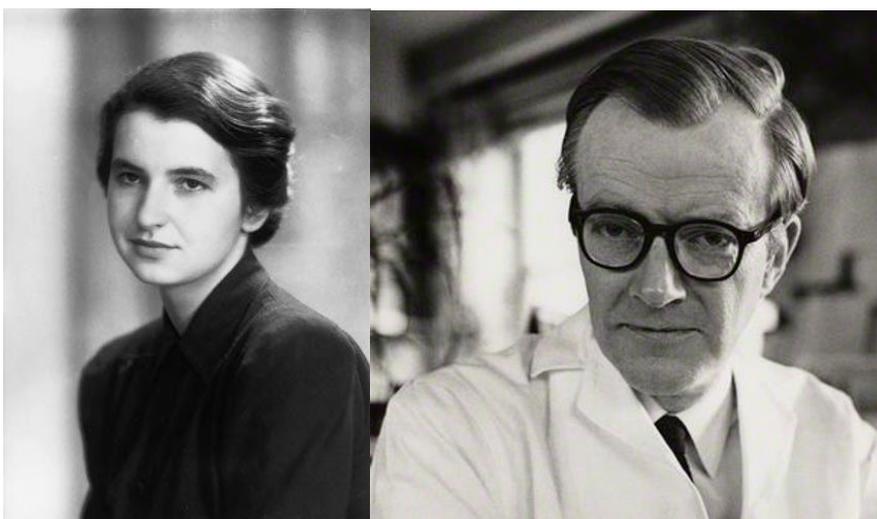
Francis Harry Compton Crick compartió el Premio Nobel de Medicina 1962 por el descubrimiento de la estructura en doble hélice de la molécula de ADN con James Dewey Watson y Maurice Wilkins.

Basándose en análisis cristalográficos por rayos X de Rosalind Franklin, sobre las competencias específicas en genética y en procesos biológicos de Crick y en cristalografía de Watson, proponen la estructura en doble hélice de la molécula de ADN, publicada el 25 de abril de 1953 en la revista Nature.



Francis Crick

James Dewey Watson



Rosalind Elsie Franklin **Maurice Wilkins**

Referencias bibliográficas

1. P. L. Collins, R. M. Chanock, B. R. Murphy, in: D. M. Knipe, P. M. Howley (Eds), *Fields Virology*, Lippincott, Williams & Williams, Philadelphia, 2001, pp. 1443-1485.
2. R. A. Lamb, D. Kolakofsky, in: D. M. Knipe, P. M. Howley (Eds), *Fields Virology*, Lippincott, Williams & Williams, Philadelphia, 2001, pp.1305-1340.
3. AC Schmidt, RB Couch, GJ Galasso, FG Hayden, J Mills, BR Murphy, RM Chanock. Current research on respiratory viral infections: Third International Symposium, *Antiviral Res.* 2001 jun;50(3):157-96.
4. T. Seemungal, R. Harper-Owen, A. Bhowmik, I. Moric, G. Sanderson, S. Message, P. Maccallum, T. W. Meade, D. J. Jeffries, S. L. Johnston, J. A. Wedzicha, Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164 (2001) 1618-1623.
5. T. L. Noah, S. Becker, Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus, *Clin. Immunol.* 97 (2000) 43-49.
6. A. Jones, J. M. Qui, E. Bataki, H. Elphick, S. Ritson, G. S. Evans, M. L. Everard, Neutrophil survival is prolonged in the airways of healthy infants and infants with RSV bronchiolitis, *Eur. Respir. J.* 20 (2002) 651-657.
7. P. Sheeran, H. Jafri, C. Carubelli, J. Saavedra, C. Johnson, K. Krisher, P. J. Sanchez, O. Ramilo, Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18 (1999) 115-122.
8. L. Acedo, J. Diez-Domingo, J.A. Morano, R.J. Villanueva. Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiol Infect.*, 138 (2010), pp. 853-860.
9. D.G. Wolf, D. Greenberg, Y. Shemer-Avni, N. Givon-Lavi, J. Bar-Ziv, R. Dagan. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr.*, 156 (2010), pp. 115-120.

10. J. Díez-Domingo, M. Ridaó-López, I. Úbeda-Sansano, A. Ballester Sanz. Incidencia y costes de la hospitalización por broquiolitis de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr*, 65 (2006), pp. 325-330.
11. CONAVE/03/2023/Circulación de otros virus respiratorios 15 de noviembre del 2023
12. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. *Microbiología Medica*. ELSEVIER SAUNDERS. 8ª Edn, Barcelona España, 2017.