

Nuevos conocimientos sobre el Virus Respiratorio Sincicial (VRS): a propósito de una gran epidemia

Dr. Ramiro González V.
Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

Resumen

Resumen

Todos los niños desarrollan la primoinfección por VRS antes de los dos años de edad, habitualmente durante los brotes epidémicos del invierno. La severidad clínica de esta dependerá de muchos factores, como la edad a la que se produzca, los antecedentes de enfermedades crónicas y, muy fundamentalmente, de la respuesta inflamatoria que se desarrolle en la vía aérea del huésped que puede producir alteraciones persistentes, que determinaran la aparición de algún fenotipo de Asma.

La comprensión de cómo se produce la infección y de qué forma el virus desencadena fenómenos inflamatorios mediados por las respuestas inmunes innatas y adaptativas, es fundamental para entender el espectro de la enfermedad por VRS, que va desde una infección respiratoria alta, hasta casos muy graves de neumonía y distress, así como las posibilidades de prevención y tratamiento.

ANTECEDENTES

Las imágenes que se muestran corresponden a pacientes internados en nuestra Clínica durante el brote de VRS de este invierno. Ambos casos resultan muy lla-

mativos: el primero de ellos corresponde a un paciente de dos años con el antecedente de haber estado hospitalizado a los 6 meses por VRS y que, en esta nueva infección por el virus, le causa una neumonía que lo mantiene requiriendo O₂ durante ocho días y que deja atelectasias múltiples a una edad en la que no se esperaría el desarrollo de un cuadro tan severo.

El segundo caso corresponde a un paciente con antecedentes de prematuridad, que desarrolla un cuadro clínico y radiológico compatible con Distress en relación al VRS, requiriendo ventilación de alta frecuencia, que evoluciona con imágenes radiológicas compatibles con una displasia de instalación tardía, sumado a un gran componente de fibrosis.

Estos casos nos plantean muchas interrogantes acerca de la inmunidad y patogenicidad de la Enfermedad por VRS y nos dejan en evidencia que a pesar de décadas de investigación aún no tenemos una buena comprensión de estos aspectos.

El propósito de esta revisión es dar a conocer los avances recientes en el conocimiento de esta patología que va desde la epidemiología hasta la posibilidad de desarrollar vacunas, pasando por su muy compleja inmunopatología.

EPIDEMIOLOGÍA

Este virus es de distribución mundial y con claros brotes epidémicos, que en los países de clima templado y frío duran mas o menos dos meses y que son más extensos cada dos años.

Hacia los dos años, prácticamente el 100% de los niños ha tenido la primo infección. Más de la mitad de las veces esto ocurre en el primer año de vida. De estos pacientes, un tercio desarrolla una infección respiratoria baja y solo un 2% hace una enfermedad severa. La mayor incidencia de casos graves ocurre entre los dos y tres meses de edad, con tasas de hospitalización que van de 30 a 60/1000 casos. La estadía promedio de hospitalización es de 4 a 10 días, la mortalidad de 0,05%, que aumenta a 3,5% en pacientes con factores de riesgo.

En el último tiempo se ha informado de la asociación con otros agentes, especialmente rinovirus, hasta en un 20% de los episodios obstructivos en el lactante. En los países en desarrollo es más frecuente la coinfección con neumococo. En nuestro medio hemos observado cuadros de gravedad en infecciones mixtas con adenovirus y bordetella pertusis.

El VRS produce importante morbilidad también en los adultos, en los que es causa de hasta un 20% de las infecciones respiratorias agudas (IRA), con evolución prolongada, sibilancias y un 50% de ellas febriles. Induce descompensaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neumonías con mortalidad en ancianos y pacientes crónicos. Estos pacientes sirven como reservorio para iniciar los nuevos brotes epidémicos al año siguiente.

Este virus se transmite persona a persona, pero también puede sobrevivir en fomites por 30 minutos, en toallas de papel y hasta seis horas en objetos plásticos, lo cual es importante de considerar fin de evitar la transmisión nosocomial.

Durante la vida se presentan múltiples re-infecciones por el virus. De hecho, hasta



Caso 1: Edad 2 años. Hospitalizado a los 6 meses por VRS. Cuadro actual: neumonía hipoxemia. 8 días por VRS.

un 30% de los niños puede reinfectarse dentro de un mismo brote y el 90% lo hace en el segundo año, ya que la inmunidad natural no es ni completa ni duradera.

EL VIRUS

Este **Neumovirus**, del género de los paramixovirus, está siendo intensamente estudiado. Especial atención se ha puesto en sus tres glicoproteínas de superficie G, F y SH, cuya distinta reactividad frente a anticuerpos monoclonales permite distinguir los subgrupos A y B.

Estas proteínas, en conjunto con las nucleoproteínas, permiten diferenciar la existencia de distintas líneas o subcepas, SHL 1 a SHL6 y NP1 a NP6, que pueden circular dentro de un mismo brote epidémico. Se ha intentado especular si esta variación tiene un rol en la severidad de la enfermedad resultante. Existen datos contrapuestos, y la mayoría de los autores se inclina por creer que es la respuesta inmune -en gran medida la inmunidad innata del huésped-, la que determina la

severidad de la enfermedad.

Las proteínas G y F en conjunto cumplen funciones de fijación y entrada del virus a la célula y en el desarrollo de una respuesta inmune. La acción de SH no se ha aclarado, pero podría tener un rol en la activación de mecanismos neuroinmunes.

PATOGENIA, INMUNIDAD Y FACTORES DE RIESGO DEL HUÉSPED

En el proceso por el cual el VRS se liga, es captado y entra a la célula huésped, se producen complejas interacciones que pueden favorecer el desarrollo de la infección y de una respuesta inmune inapropiada o la eliminación del virus.

Uno de los primeros hechos que ocurren al inicio de la infección es que el VRS es opsonizado por la proteína A del surfactante y de ese modo se liga a los receptores Toll R4 (TLR4) de las células del epitelio alveolar y de los macrófagos alveolares. El virus además interactúa con numerosos otros receptores que permiten

su penetración a las células epiteliales, la formación del sincicio y la activación del NF- κ B, lo que estimula la transcripción de genes directamente involucrados con la respuesta antiviral innata, comenzando con la liberación de óxido nítrico (NO), cuya producción se correlaciona en forma inversa con los títulos de VRS.

Además, la respuesta inmune innata incluye mediadores inflamatorios como quemokinas, leucotrienos, y citocinas quimiotácticas. Estos mediadores ayudan a atraer células T, que llevan al desarrollo de inmunidad adaptativa con citoquinas tipo TH1/TH2.

El VRS induce una rápida (< 24 horas) producción de quemokinas CXC como IL-8, proteínas macrofágicas inflamatorias como MIP 1 a y b, MIP2 y quemokinas CC como RANTES y Eotaxina.

El nivel de quemokinas depende de la dosis del inóculo de VRS, es paralelo a la intensidad de la inflamación celular del pulmón y puede durar varios días. La liberación de estas quemokinas inicia la quimiotaxis para neutrófilos, CD4 T-helper y eosinófilos.

Los macrófagos alveolares también juegan un importante rol en la inmunidad innata, regulándola con la liberación de citocinas pro inflamatorias como el TNF- α , IL-6, 8 ó IL-10, que puede llevar a una supresión inmune local o estimular una respuesta TH2. Por otra parte el VRS suprime la producción de IL-12, que promueve el desarrollo de inmunidad TH1 y estimula las células natural killer.

Además de las alteraciones inducidas en el macrófago alveolar, el VRS también modifica dramáticamente la acción de las células dendríticas, induciendo la liberación IL-11 PGE2 e IL-10 y reduciendo la producción de IL-12 y así la de Interferón gamma (INFG).

Los niveles de INFG producidos en respuesta a la infección por VRS aumentan con la edad alcanzando los niveles de adulto hacia los tres años. Esto concuerda con una disminución en la severidad



Evolución hacia atelectasias múltiples de lenta resolución.



Imágenes y cuadro clínico compatibles con distress por VRS en un paciente prematuro.

de los cuadros producidos por las reinfecciones, lo que también guarda relación con aumentos en la presencia de Linfocitos T citotóxicos.

La inmunidad celular es clave en terminar la infección. Su déficit lleva al desa-

arrollo de neumonías progresivas. Recientemente se ha visto que el VRS perturba la función efectora de las células T y la respuesta de memoria en el tejido linfático pulmonar, pero no así en la central.

El VRS induce inmunidad humoral con la

producción de anticuerpos neutralizantes, los que brindan solo una protección parcial. La respuesta es mejor si la primoinfección es después de los nueve meses.

Dentro de los factores del huésped que pueden determinar la severidad de la respuesta inflamatoria se han descrito polimorfismos para SP-A y SP-D, IL-4, IL-8 y receptores para MIP1 a y b en niños con enfermedad hipoxémica que han requerido hospitalización.

La marcada tendencia que presentan los prematuros y niños con displasia broncopulmonar a desarrollar edema pulmonar se ha explicado por el efecto del TNF-A sobre los capilares pulmonares alterados, y ha sido reproducida en animales de experimentación. Esto también podría explicar la mayor susceptibilidad de los pacientes con cardiopatías congénitas a desarrollar enfermedad severa durante la primoinfección por VRS.

En los pacientes oncológicos la pérdida de la inmunidad antiviral, con mayor producción de IL-10 VS IL-12, es el factor causante de que se presenten sibilancias y neumonías en la edad escolar.

En el último tiempo se ha prestado mucha atención al efecto sobre el Sistema No Adrenérgico No Colinérgico (NANC), consistente en aumento de los receptores NK para sustancia P en la red sensoria y Linfocitos T lo que se acompaña de un incremento en el factor de crecimiento neural y una remodelación en la red, que puede tener un rol importante en producir inflamación neurogénica y ser en parte causa de hiperreactividad persistente.

De acuerdo a los datos presentados la severidad de la enfermedad durante la primoinfección está determinada por la

inflamación causada por la activación de la inmunidad innata y el control de la infección dependiente de la producción INFG y la presencia de Linfocitos T citotóxicos. El desarrollo de sibilancias recurrentes estará relacionado con la presencia de hiperreactividad bronquial que en parte puede quedar establecida en este episodio y el desarrollo de una respuesta inmune tipo TH2.

PREVENCIÓN

Luego de cuatro años de uso y numerosos estudios multicéntricos, existe consenso de que, a pesar de su alto costo, los anticuerpos monoclonales PALIVIZUMAB han demostrado su eficacia. Los ingresos se han reducido de un 17 a un 1.5% y la mortalidad de un 30 a un 3%

Por lo anterior, son altamente recomendados en pacientes con Displasia Broncopulmonar y prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y con menos de 6 meses al inicio de la temporada de VRS.

La traumática experiencia que significó el uso de vacuna con virus inactivado con formalina, que llevó al desarrollo de enfermedad más grave con mortalidad e infiltración eosinofílica en los pulmones de los fallecidos en la década de los 60, ha sido repetida en animales de experimentación. Se ha llegado a la conclusión que la entrega de los antígenos del VRS por vía parenteral no lleva al procesamiento y presentación vía MHC clase 1, sino que a una presentación clase 2, la que resulta en eosinofilia y producción de citoquinas TH2.

Es por esa razón que actualmente se in-

tenta desarrollar vacunas con subunidades F y G, las que hasta el momento han demostrado aumentar la trasmisión de anticuerpos neutralizantes de la madre embarazada al recién nacido. Asimismo, estas vacunas no evitan la infección, pero disminuyen la severidad de los cuadros en los pacientes crónicos.

La gran promesa de vacunas eficaces para los lactantes está en las VACUNAS DE EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS MUCOSAS, que consisten en la entrega nasal de DNA de nueve antígenos en un preparado de Chitosan, el que ha resultado ser muy eficaz en animales de experimentación con inducción de respuesta humoral y de IFNG y Linfocitos T citotóxicos.

En un próximo artículo analizaremos el espectro clínico de la enfermedad por VRS, su manejo tanto en el paciente ambulatorio como en el más complejo que requiere cuidados en UCI y su relación con el desarrollo de Asma. En la segunda parte se terminará con conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Jhonson T: *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S46-57. Contribucio of respiratory syncytial virus G antigenicity to vaccine-enhanced illness and the implications for severe disease during primary respiratory syncytial virus infection.
- 2> Wellivwr R *pediatr Infect Dis J*. 2003; 22S6-12.
- 3> Harris J. *Cell. Microbiol* 2003 ;5 671-80. Binding and entry of respiratory syncytial into host cells and initiation of the innate immune response.