

revisiones

Virus respiratorio sincitial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CARLOS A. AGUIRRE MUÑOZ¹

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un agente causal (una causa) importante de infección respiratoria durante la lactancia y la niñez.

Estudios realizados por diversos autores indican que la infección por este agente en esa etapa temprana de la vida, que coincide con un período de desarrollo pulmonar, puede predisponer a la aparición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la edad adulta.

En esta revisión se presentan algunas generalidades sobre el VRS y se hace una síntesis de varios de los trabajos publicados en los últimos años sobre el tema.

Palabras claves: VRS, EPOC, asma bronquial, bronquiolitis

En los últimos años ha venido creciendo el interés de los investigadores de diversas partes del mundo por el conocimiento de las enfermedades producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS). Tal interés está enfocado hacia las enfermedades agudas ocasionadas por el agente y de una manera muy especial hacia los procesos crónicos que pudiera producir. Es así como se está tratando de implicar al VRS en la enfermedad de Paget ósea y en la producción de enfermedad pulmonar crónica (EPOC).

La presente revisión tiene por objeto presentar una síntesis de la literatura disponible relacionada con este último aspecto, es decir con el papel que juega el VRS en el desarrollo de la EPOC.

Estos dos agentes VRS y VNR, comparten la familia Paramyxoviridae, en la cual conforma el género *Pneumovirus* en compañía del virus de la neumonía de ratón (VNR). (1 - 6). (Tabla 1).

Estos dos agentes, VRS y VNR, comparten las características generales de la familia (Figura 1 y Tabla 2), pero se apartan de ella en los siguientes aspectos: (1-3,5,6).

- Tienen mayor debilidad a los agentes químicos y físicos.
- Poseen un tamaño intermedio (120-300nm) en relación con los demás miembros de la familia y los de la familia Orthomyxoviridae.
- Crecen con dificultad *in vitro*

Por estas y otras razones, varios investigadores proponen clasificarlos dentro de un nuevo grupo, los METAMYXOVIRUS. Sin embargo, tal clasificación no ha sido aceptada oficialmente.

Recibido 17 de junio, 1986, Aceptado 27 de julio, 1986

1. M.D. Profesor Departamentos de Pediatría y Microbiología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

© Universidad del Norte

TABLA 1. Familia Paramyxoviridae

1. GÉNERO PARAMYXOVIRUS	2. GÉNERO MORBILIVIRUS	3. GÉNERO PNEUMOVIRUS
<ul style="list-style-type: none"> - Virus de parainfluenza: 1,2,3,4,5. - Virus de las paperas - Virus de la enfermedad de New Castle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Virus del sarampión - Virus del Distemper (Moquillo canino) - Virus del Rinderpest (Peste bovina). 	<ul style="list-style-type: none"> - Virus respiratorio sincitial - Virus de la neumonía del ratón.

TABLA 2. Familia Paramyxoviridae. Características generales

Ácido nucleico:	➔ ARN Monocatenario
Proteínas:	➔ 5 - 7 polipéptidos
Enzimas:	➔ Transcriptasa, poliadenato transferasa, ARN metiltransferasa
Otras proteínas funcionales:	➔ Hemaglutinina, neuraminidasa, proteína de fusión
Lípidos:	➔ 20-25 % del peso de la partícula
Carbohidratos:	➔ 6% del peso de la partícula
Forma:	➔ Pleomórficos
Tamaño:	➔ 150 - 800 nm.
Simetría de la Cápside:	➔ Helicoidal
Sensibilidad:	➔ Solventes lipídicos, detergentes, formaldehido, oxidantes, calor, ➔ luz ultravioleta

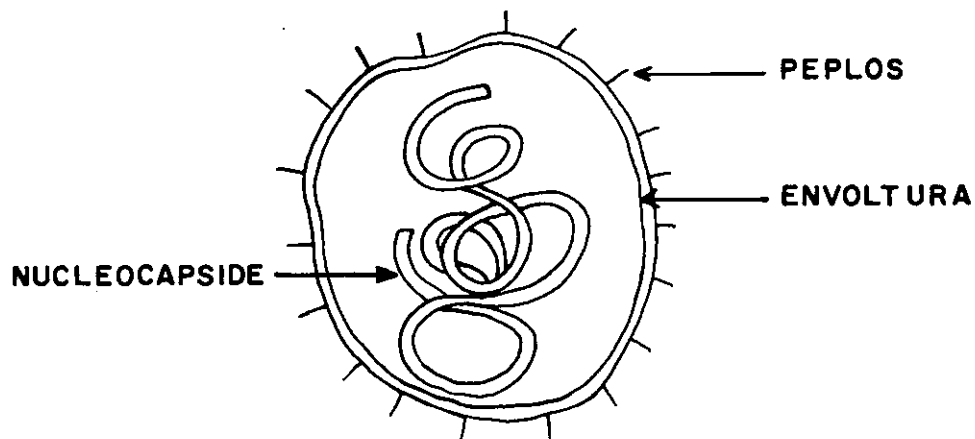


Figura 1. Familia paramyxoviridae. Morfología del virión

El VRS tiene un comportamiento epidemiológico muy interesante. Se sabe, por ejemplo, que provoca epidemias anuales, especialmente durante los períodos de invierno y que su presencia en una comunidad dada interfiere con la de otros virus respiratorios.

Es posible predecir cuando hay una epidemia provocada por este microorganismo en una comunidad determinada, debido a que en esa época se produce un incremento en los ingresos hospitalarios de niños menores de 2 años con infección del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis o neumonía), fenómeno que se correlaciona muy bien con los aislamientos virales, donde éstos se han realizado. En este sentido es clásico el estudio realizado en Rochester, Nueva York desde 1973 hasta 1976 (3).

Los huéspedes naturales del virus son el hombre, los chimpacés y las vacas (2), pero hay varios animales que pueden ser infectados experimentalmente, la mayoría de las veces con producción de infección asintomática.

La infección por este microorganismo es generalmente asintomática; el compromiso reside inicialmente en el tracto respiratorio superior, pero en algunos casos se invade el tracto respiratorio inferior al cabo de unos pocos días. La afección de las vías aéreas inferiores se presenta casi exclusivamente en los niños menores de 2 años de edad, y se ha observado que la mayor incidencia de ingresos hospitalarios por neumonía y bronquitis entre los niños afectados se encuentra entre los que tienen 2 a 5 meses de edad, fenómeno que coincide con un período de crecimiento rápido del sistema pulmonar.

En general, se acepta que el VRS es la principal causa de bronquitis (60-90%) y neumonía (5-40% en niños menores de 5 años) (1-3), especialmente durante las épocas epidémicas. Esta complicación del tracto respiratorio inferior se debe a múltiples razones, todavía no aclaradas completamente, entre las cuales se incluyen diversos fenómenos inmunológicos, la constitución anatómica pulmonar especial de los niños pequeños, el tropismo del virus hacia el epitelio bronquiolar, las condiciones de hacinamiento, el estado nutricional, el estado socioeconómico de los niños afectados, etc.

Las reinfecciones son frecuentes a lo largo de la existencia, pero son generalmente, menos graves y se quedan a la altura del tracto respiratorio superior.

También son frecuentes las infecciones intra-familiares e intrahospitalarias por este virus.

Circunstancialmente se ha implicado al VRS como causa predisponente a la EPOC del adulto. En este sentido Carolin Breese Hall, una de las investigadoras que más ha estudiado la problemática relacionada con este agente, lanza la siguiente hipótesis: "Si los niños son infectados a tan tierna edad, serán "hinchados azules" cuando crezcan?". (3,7).

Estudios inmunológicos, clínicos y estadísticos recientes sugieren que las neumonías y las bronquiolitis infantiles pueden predisponer a enfermedades pulmonares posteriores, incluso en niños no atópicos, de tal manera que las infecciones virales durante ciertos períodos de desarrollo pulmonar podrían inducir cambios morfológicos y fisiológicos que posteriormente facilitarían la aparición de la EPOC (3,8,9).

Muchos pacientes adultos y ancianos que padecen EPOC relatan haber sufrido infección respiratoria baja durante la infancia (9).

A continuación se mencionan varios de los trabajos que se han realizado para tratar de comprobar la hipótesis de C.B. Hall.

— Kattan y colaboradores (8) realizaron pruebas de función pulmonar en 23 niños de edades comprendidas entre los 10 y los 12 años, que habrían sido hospitalizados por bronquiolitis durante la lactancia. Los niños no presentaban ningún signo de alergia y había permanecido clínicamente asintomáticos durante ese tiempo; la mayoría tenía alteraciones en las pruebas de función pulmonar, como por ejemplo disminución de la capacidad vital y mayor labilidad bronquial al ejercicio.

Los mismos autores (12) estudiaron seis niños al cabo de un año de haber sufrido bronquiolitis y encontraron que estos pacientes presentaban disminución del índice de flujo espiratorio y de la presión de rebote pulmonar por aumento de la resistencia periférica de las vías aéreas.

— Rooney y Williams, encontraron que el 56% de los niños con bronquiolitis comprobada por el

VRS presenta episodios adicionales de disnea durante un período de 2-7 años (8-10).

— Otros investigadores (11) anotan que inclusive niños que han padecido un solo ataque de bronquiolitis en la lactancia parecen estar predispuestos a presentar asma.

— Por su parte, Coll examina la prevalencia de la tos en un grupo de individuos de 20 años de edad y encuentra que este síntoma es más frecuente en los individuos que habían sufrido infección respiratoria baja antes de los dos años de edad, incluso en el caso de individuos no fumadores (9).

— Burrows y su grupo (9), describen una relación entre los problemas respiratorios inferiores durante la infancia y una variedad de trastornos en la edad adulta. Es así como al hacer un estudio longitudinal en una muestra de la población de Arizona encuentran que el 75% de los individuos que habían sufrido infección respiratoria baja en la infancia, padecía enfermedad pulmonar crónica o recurrente (asma, bronquitis crónica, catarro); encontraron, además, alteraciones en las pruebas de función pulmonar y tasa mayor de tos crónica, productiva. Concluyen de sus observaciones que las enfermedades pulmonares de la infancia predisponen a un mayor deterioro funcional pulmonar durante la edad adulta, lo cual ocasiona una mayor susceptibilidad a los efectos de factores agresivos como los irritantes bronquiales, nuevas infecciones, etc.

La bronquiolitis ha sido relacionada en muchos estudios con el desarrollo posterior de asma.

Por ejemplo, Ellis (10), resume de la siguiente manera los trabajos elaborados por otros autores, en este sentido, hasta 1966 (Tabla 3).

— Zweiman y colaboradores (13), realizan un estudio prospectivo para demostrar la relación entre la bronquiolitis y el asma alérgica. Analizan 24 pacientes luego de tres años de haber sufrido episodio agudo y encuentran disnea continua o intermitente en 11 de ellos y disnea remitente en un caso.

En el grupo que presentaba disnea recurrente había historia familiar de alergia en mayor grado que entre los que no presentaban tal síntoma. Según los hallazgos obtenidos dividen los pacientes en dos grupos:

1. Los que quedaron sanos, luego del episodio agudo de bronquiolitis
2. Los que desarrollaron broncoespasmo recurrente o persistente. En éstos, describen el mismo patrón del asma infantil alérgica, incluyendo la precipitación de los episodios por infecciones respiratorias agudas.

Afirman, igualmente, que el episodio de bronquiolitis puede ser la primera etapa del asma y que el proceso puede ser autolimitado en muchos casos, pero en algunos, tal vez condicionados genéticamente, podría desencadenarse el desarrollo de asma.

— Eisen y Bacal (14), realizan un estudio retrospectivo para determinar la relación entre la bronquiolitis y el asma; encuentran los datos que se resumen en la Tabla 4.

TABLA 3. Relación entre bronquiolitis y desarrollo de asma

AUTOR	No. DE CASOS (SEGUIMIENTO)	EDAD AL SUFRIR LA BRONQUIOLITIS	DESARROLLO DE ASMA
Boesen, 1953	85	100% 12 meses	6%
Whittig et al., 1959	100	76% 12 meses	32%
Dennis et al., 1960	400	92% 12 meses 98% 24 meses	3%
Eisen y Bacal, 1963	63	100% en la niñez	48%
Hyde y Saed, 1966	77	97% 24 meses	31%

TABLA 4. Relación entre bronquiolitis y asma (14)

ESTADO DURANTE EL SEGUIMIENTO (4-14 años)	NUMERO	PORCENTAJE
Bien (una sola crisis en la infancia)	32	50.8%
Bien durante 2-9 años, pero con infecciones respiratorias	13	20.6%
Rinitis estacional	2	3.2%
Asma bronquial	16	25.4%

Como se ve, encuentran una alta incidencia de asma en los niños que habían sufrido un ataque de bronquiolitis en la infancia y sugieren una relación definitiva entre los dos procesos. En el grupo de niños que presentaban asma y rinitis estacional encontraron una historia familiar de alergia en el 62% de los casos, mientras que en el grupo restante, sólo se encontró este dato en el 17% de los casos.

— Henry y colaboradores, recopilan información acerca de la función pulmonar y la sintomatología consecutivas a los ataques de bronquiolitis en la infancia, mediante un estudio de cohortes (15). El primer informe, basado en el análisis de 22 niños, resalta el hallazgo de marcados disturbios en la función pulmonar durante el primer año consecutivo agudo. Un informe posterior, basado en un número mayor de casos, demostró broncoconstricción en el 60% de los pacientes durante el primer año y además sobredistensión pulmonar marcada en el 17% de los niños estudiados.

Luego, los autores analizan secuencialmente, durante dos años, mediante procedimientos clínicos y pruebas de función pulmonar, un grupo de niños afectados de bronquiolitis durante una epidemia provocada por el VRS. Encuentran que estos pacientes presentan como secuela sobredistensión pulmonar y además, varios de los niños analizados, no responden a las nebulizaciones con salbutamol. No encuentran historia familiar de atopia ni una correlación clara entre atopia, disnea postbronquiolitis y asma.

— Por su parte Sims y colaboradores (6), encuentran que los niños que se recuperan de una bron-

quiolitis causada por el VRS frecuentemente presentan disnea recurrente durante varios años al evaluar la labilidad bronquial inducida por ejercicio en un grupo de niños de ocho años de edad que habían sufrido la enfermedad en la lactancia.

En un trabajo posterior, los mismos autores (17) reevalúan esos mismos niños para analizar en ellos y en sus controles el probable papel de la inmunodeficiencia y de la atopia en la patogénesis de la bronquitis y de la broncoconstricción postbronquiolítica. No encuentran diferencias significativas en lo relacionado con la historia familiar de broncoconstricción, eczema o rinitis alérgica, ni historia personal de eczema o rinitis, aunque persistía en ellos la labilidad bronquial al ejercicio. Según este estudio, ni la inmunodeficiencia transitoria de inmunoglobulina A, ni la atopia predisponen al desarrollo de bronquiolitis ni de disnea postbronquiolítica.

— Otros autores (12), estudian los efectos de la bronquiolitis en la función pulmonar de niños por lo demás asintomáticos, sin historia de asma, luego de 10 años de haber padecido el episodio agudo de bronquiolitis. El análisis de 23 niños en estas condiciones demostró hiperreactividad bronquial desencadenada por el ejercicio sólo en 4,5% de los casos, pero la mayoría de los niños analizados tenía sobredistensión pulmonar, anomalías en el intercambio gaseoso y/o enfermedad de las vías respiratorias bajas.

— Gurwitz y colaboradores (18), intentan evaluar la hiperreactividad bronquial en un grupo de niños que habían sufrido bronquiolitis viral en la lactancia (9-10 años antes del estudio) y en al-

gunos de sus parientes cercanos. Para tal efecto, los someten a la prueba de metacolina, les hacen pruebas de función pulmonar y evalúan además sus manifestaciones clínicas. Las pruebas de función pulmonar resultan prácticamente normales, excepto disminución de la capacidad vital en cinco de los 48 niños estudiados, disminución del índice de flujo respiratorio máximo (en seis de ellos), aumento de la capacidad pulmonar en tres y aumento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total en 20.

La prueba de la metacolina fue positiva en el 57% de los pacientes analizados, lo cual indica hiper-reactividad bronquial, pero esta posibilidad fue menor que la encontrada en niños asmáticos. Además, se encontró correlación significativa entre la respuesta a la metacolina y bronquitis recurrente.

El 33% de estos niños tenía hiper-reactividad de las vías aéreas, según la prueba de la metacolina (¿predisposición genética?).

— Britt (17) en un estudio retrospectivo realizado en pacientes jóvenes con enfermedad obstructiva encuentra que aquellos que tienen hiperreactividad de las vías aéreas presentan un deterioro de la función pulmonar a una velocidad cinco veces mayor y postulan que tanto la bronquiolitis como la hiperreactividad-bronquial predisponen al desarrollo de EPOC.

De los estudios, puede deducirse que las infecciones víricas que ocurren durante el período de desarrollo pulmonar, entre las cuales el VRS juega un papel muy importante, podrían inducir cambios morfológicos y fisiológicos importantes, de larga duración e incluso permanentes que predispondrían al desarrollo de la EPOC; este fenómeno podría ser válido aún para infecciones consideradas como triviales (8,9,17). De esta manera, los individuos afectados estarían más predispuestos a un deterioro funcional pulmonar durante la vida adulta y tendrían una mayor susceptibilidad a los efectos de diversos irritantes bronquiales (8). (Figura 2).

Se supone también que el árbol broncopulmonar del niño reacciona en un número limitado de formas ante una gama de estímulos nocivos, sean ellos alérgicos, infecciosos o de otra índole (12).

Así, la bronquiolitis viral puede ser un proceso autolimitado en algunos casos, pero, en otros (probablemente) se presenta una amplia gama de respuestas que va inclusive hasta el desarrollo de asma.

La infancia en el período de crecimiento pulmonar provocaría una pérdida de la elasticidad pulmonar, por interrupción del proceso de alveolarización en dicho período, originando así un proceso obstructivo de mayor o menor intensidad.

Además de la infección por el VRS, existe una serie de factores (8) que condicionan el desarrollo de la neumopatía obstructiva crónica (Figura 3).

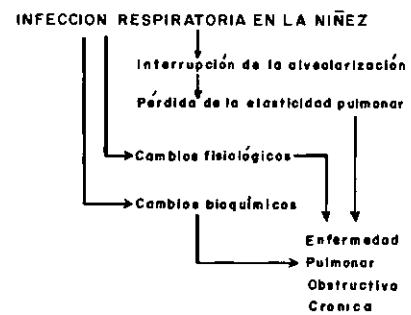


Figura 2. Relaciones entre la infección respiratoria precoz y el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

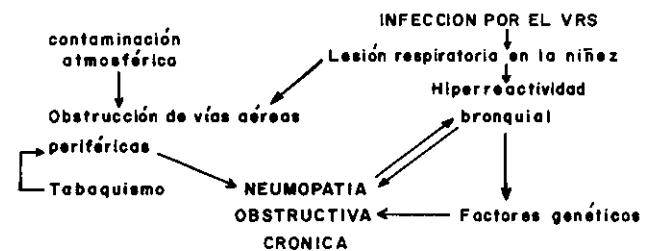


Figura 3. Factores incidentes en el desarrollo de neumopatía obstructiva crónica.

Mientras se obtienen nuevos datos, es necesario que el médico se de cuenta que los trastornos respiratorios infantiles, como es el caso de la infección por el VRS, pueden causar cambios morfofisiológicos duraderos que siguen una evolución paralela a la de los cambios observados en fumadores y en pacientes con neumopatía crónica y que favorecen el desarrollo de esta última (8).

Frente a este panorama, un tanto desalentador, es necesario plantear dos luces de esperanza:

En primer término, se ha visto que los niños alimentados completamente con leche materna tienen una incidencia menor de bronquiolitis por el VRS y una menor incidencia de atopía (17). Esta es una razón más para recomendar la lactancia materna.

En segundo lugar, varios investigadores están trabajando en el desarrollo de vacunas contra el VRS (1-3). Aunque estos productos están todavía en fase experimental, los resultados obtenidos hasta ahora son satisfactorios.

Estos dos hechos abren el campo de las posibilidades de prevención de la infección por este agente patógeno, lo mismo que de las probables secuelas a largo plazo.

Finalmente, vale la pena mencionar que ciertas drogas antivirales, como la ribavirina, son promisorias en el tratamiento de la bronquiolitis por el VRS.

Referencias

1. AGUIRRE, C. Virus Respiratorio Sincitial R.C.P. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, U. de A. 1(1), 1981.
2. HALL, C.B. Respiratory Syncitial Virus. In: Principles and practice of infectious Diseases. Mandell, Douglas and Bennett (ed), New York, 1979. pp. 1186-1203.
3. HALL, C.B. Virus Respiratorio Sincitial. En: Tratado de enfermedades infecciosas pediátricas. Feigin y Cherry (ed). Interamericana. México, 1983. pp. 1441-1462.
4. KATTAN, M. et al. Bronchiolitis in infancy and childhood. Leading articles. Brit. Med. J. 6212: 428-429, 1980.
5. MATHEUS, R. Paramyxoviridae. Fourth Report of the International Committee on taxonomy of viruses. Intervirology. 17(1-3): 104-105, 1982.
6. JAWETY, MELNICK y ADELBERG (eds.). Manual de Microbiología Médica. Manual Moderno. México, 1981. pp. 446-449.
7. HALL, C.B. The shedding and spreading of respiratory syncitial virus. Ped. Res., 11: 263-269, 1977.
8. KATTAN, M. Long-term sequelae of respiratory illness in infancy and childhood. Ped. Clin. N. Am, 26(3): 525-535, 1979.
9. BURROWS, B., LEBOWITZ, M.D. and KNUDSON, R. Epidemiologic evidency that childhood problems predispose to disease in the adult (an association between adult and pediatric respiratory disorders). Ped. Res. 11: 218-220, 1977.
10. ELLIS, E.F. Relation between the allergic state and susceptibility to infectious airways disease. Ped. Res. 11:227-229. 1977.
11. ROONEY, M.B. and WILLIAMS, M.E. Relationship of viral bronchiolitis and subsequent wheezing. J. Pediat. 79: 744-747, 1971.
12. KATTAN, M. Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. Pediatrics. 59(5): 683-688, 1977.
13. ZWEIMAN, B. et al. The relationship between bronchiolitis and allergic asthma. J. Allergy. 37(1): 48-53, 1984.
14. EISEN, A. and BACAL, H.L. The relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma. A 4 year follow-up study. Pediatrics 31: 859-861, 1963.
15. HENRY, R.L. et al. Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy. Arch. Dis. Child. 58: 713-716, 1963.
16. SIMS, D.G. et al. Study of 8 year-old children with a story of respiratory syncitial virus bronchiolitis in infancy. Brit. Med. J. 6104: 11-14, 1978.
17. SIMS, D.G. et al. Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or post bronchiolitic wheezing. Brit. Med. J. 282(6282): 2086-2088, 1980.
18. GURWITZ, D. et al. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a story of bronchiolitis. J. Pediat. 98(4): 551-585, 1981.