



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN:

**“VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO Y SUS IMPLICACIONES
EN LA PATOGÉNESIS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ALBERTO FRAGOSO SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Ana Esther Aguilar Cárdenas

VOCAL: Profesor: Rosa Elena Sarmiento Silva

SECRETARIO: Profesor: Rocío Gabriela Tirado Mendoza

1er. SUPLENTE: Profesor: Sonia Mayra Pérez Tapia

2° SUPLENTE: Profesor: Mónica Berenice Heras Chavarría

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

CIRCUITO INTERIOR S/N, EDIFICIO A 1ER PISO, FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

ROCÍO GABRIELA TIRADO MENDOZA

SUSTENTANTE:

ALBERTO FRAGOSO SÁNCHEZ

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por todas las bendiciones que me ha otorgado hasta el día de hoy, por todo lo que he vivido y aprendido a lo largo de mi carrera, por permitirme estar aquí y dar fin a este ciclo de mi vida.

A mis padres (Alberto Fragoso y Ma. Lina Sánchez) por su apoyo incondicional, su confianza, su fortaleza que ha iluminado mi vida, gracias por darme la formación espiritual y moral, me han enseñado a caminar por la vida siempre con la mirada hacia Dios, gracias por su sacrificio y desgaste que han hecho, pero que mayor prueba que los frutos se empiezan a cosechar y este es uno de ellos.

A mi hermana (Lina Fragoso), por sus palabras de aliento que han iluminado mi vida, por su apoyo y confianza, por alentar cada una de mis metas y que sin ti mi vida no sería igual.

A toda mi familia le agradezco su apoyo en especial a mis abuelitas (Lina y Teresa) y mi tía abuela (Esperanza) por su amor inigualable y su gran comprensión, y a quien dedico esta tesis a mi tía (Guadalupe) por su gran amor y cariño, aunque nos estés con nosotros quedaras para siempre en nuestro corazón y nuestra mente, y sé que al lado de Dios guías nuestros caminos.

A Carolina por ser parte de mi vida y que llegaste en un momento crucial a mi destino ya que sin ti nada de esto tendría sentido, por tu apoyo y amor tan sincero, doy gracias a la vida por tenerte a mi lado.

Gracias a todos mis amigos por brindarme su amistad, por aquellos momentos que pase con cada uno de ustedes y que esta amistad perdure para siempre.

Gracias doctora Rocío Tirado por brindarme de su valioso tiempo y por proporcionarme los conocimientos y herramientas para la elaboración de este trabajo y por una buena amistad.

Gracias doctora Ana Esther Aguilar Cárdenas por sus enseñanzas, conocimientos y su gran dedicación a la docencia y por una buena amistad.

A la Máxima Casa de Estudios, la UNAM, por brindarme lo más valioso que es el conocimiento, por su gran diversidad académica y cultural, gracias a la facultad de Química por todos los profesores que proporcionaron sus enseñanzas para ejercer mi profesión con gran lealtad.

INDICE

Capítulo	Página
1. Introducción	1
2. Generalidades.....	3
2.1 Virus Sincitial Respiratorio.....	3
2.2 Infecciones Respiratorias Agudas y Crónicas.....	6
2.3 Virus Sincitial Respiratorio y Persistencia.....	8
2.4 Patogénesis Viral y Respuesta Inmune Inflamatoria.....	9
2.4.1 Citocinas en la Patogénesis Viral.....	12
2.4.2 Proteínas Virales en la Patogénesis.....	15
2.5 Patogénesis de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Asociada al Virus Sincitial Respiratorio.....	18
3. Objetivo.....	22
4. Metodología.....	22
5. Discusión.....	23
6. Conclusión.....	23
Bibliografía.....	25

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias son parte de la actividad asistencial cotidiana de muchos médicos generales y especialistas, dentro de los agentes etiológicos responsables de las infecciones respiratorias se encuentran bacterias y virus, como es el caso del virus sincitial respiratorio (RSV por sus siglas en inglés *Respiratory Syncytial Virus*), considerado como el principal responsable de infecciones del tracto respiratorio inferior en niños lactantes y menores de dos años. Este virus es altamente contagioso y produce epidemias estacionales en invierno y al inicio de la primavera, aunque existen casos donde se ha aislado este virus durante el verano.¹

La organización mundial de salud estima que el virus sincitial respiratorio (RSV), es responsable de 64 millones de infecciones y 160,000 muertes anualmente.^a Durante las epidemias anuales en Estados Unidos se reportan de 73,400 a 126,300 admisiones hospitalarias anualmente por neumonía y bronquiolitis en niños menores de 1 año.² Las principales causas de hospitalización por infección de RSV son neumonía y bronquiolitis^{2,3} en infantes menores a un año; algunos niños infectados desarrollan serios problemas respiratorios propensos a asma y problemas crónicos pulmonares en la edad adulta.^{4,5}

La infección por este virus es del 70% en recién nacidos con un pico de incidencia entre 2-4 meses. Las reinfecciones durante el segundo año de vida son muy frecuentes⁶ asociadas a una inmunidad no protectora, además es importante mencionar que este patógeno es responsable de 10000 muertes cada año en individuos mayores a 65 años de edad, pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades congénitas cardíacas⁷ y pulmonares.^{8,9,10} En México, no existen reportes que señalen al RSV como el principal agente etiológico de enfermedades en vías respiratorias inferiores (neumonía, bronquiolitis y bronquitis) en niños menores de dos años. Sin embargo, en nuestro país las infecciones agudas en el tracto respiratorio bajo constituyen la tercera causa de mortalidad en niños menores de un año y el segundo lugar en enfermedades infecciosas en niños de uno a cuatro años.^b Las infecciones respiratorias agudas (ARIs por sus siglas en inglés *Acute Respiratory*

Infections) se presentan en todas las edades aunque su presencia y gravedad es mayor entre los menores de cinco y los mayores de 65 años.¹¹

El periodo de incubación del tiempo de infección para la aparición de enfermedad causada por RSV es de 4 a 8 días.¹² La transmisión es exclusivamente humana, se produce por gotitas de secreciones por contacto directo o cercano a través de fómites, el RSV puede persistir durante horas en superficies ambientales y durante 30 minutos o más en las manos.^{12,13} La eliminación dura entre 3 y 8 días, aunque en lactantes pequeños puede durar hasta 3 o 4 semanas, la replicación inicia en la nasofaringe y se puede controlar a este nivel. Sin embargo, en gran parte de los infantes y hospederos susceptibles, el virus se puede propagar rápidamente al tracto respiratorio inferior, en donde infecta los alvéolos y bronquiolos, donde se presenta una respuesta inflamatoria resultado de la producción local de citocinas proinflamatorias. La asociación entre la infección viral causada por RSV en la vida temprana constituye un factor de riesgo en la edad adulta para el desarrollo posterior de problemas crónicos recurrentes como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁵ (COPD por sus siglas en inglés *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), que se caracterizan por procesos inflamatorios crónicos. Estas enfermedades se asocian frecuentemente a exacerbaciones causando una considerable morbilidad y mortalidad. La inflamación de las vías respiratorias bajas es la característica central de COPD que es la cuarta causa de mortalidad en el mundo y lleva a la admisión hospitalaria de pacientes con altos costos y reduce la calidad de vida de los pacientes.^{14, 15,16}

La respuesta inflamatoria está asociada a la sobreexpresión de una cascada de proteínas que incluyen: citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, enzimas, moléculas de adhesión y receptores. Las infecciones por RSV como exacerbador en COPD juegan un papel importante en su patogénesis. La cronicidad de la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias puede estar asociada a una producción y secreción continua de citocinas pro-inflamatorias inducida por la infección persistente del RSV.^{9,17}

Existen evidencias que señalan que este virus puede persistir en el hospedero; en análisis post-mortem realizados en tejidos pulmonares de niños, se ha encontrado

mRNA viral durante los meses de verano¹, periodo en el cual no es posible aislar al virus, sugiriendo su persistencia considerando que el humano es el único hospedero del virus.² El RSV puede persistir en: 1) células dendríticas (DCs por sus siglas en inglés *Dendritic Cells*) por periodos prolongados y la replicación parece ser activada por la supresión de producción de óxido nítrico endógeno.¹⁸ 2) Se ha demostrado la persistencia del RSV bovino en su hospedero natural en linfocitos B;¹⁹ el RSV humano y el bovino están altamente relacionados, ya que anticuerpos contra el RSV humano reaccionan con el RSV bovino. 3) Puede persistir en macrófagos alveolares de cobayos hasta por 60 días post-infección. 4) Se ha demostrado su persistencia en pulmones de ratón,²⁰ 5) El antígeno viral ha sido detectado en osteoclastos y células de pacientes con enfermedad de Paget,²¹ 6) Se ha aislado en muestras nasofaríngeas de niños

2.-GENERALIDADES

1.1 VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO (RSV)

El RSV fue aislado por primera vez en 1956 por Morris y colaboradores en un grupo de chimpancés que padecían coriza, denominándole Chimpanzee Coryza Agent, al siguiente año se aisló de un niño con bronquiolitis por Robert Chanock; galardonado por sus logros en la investigación por RSV. A partir de entonces el virus fue identificado en infantes con enfermedades respiratorias, y estudios serológicos indicaron que la infección en infantes y niños era común.² La transmisión es exclusivamente humana, se transmite principalmente por contacto directo con las secreciones de persona a persona o a través de fómites.

El RSV se clasifica dentro de la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género *Pneumovirus*, es un virus pleomórfico de 100 a 350 nm de diámetro. Su genoma consta de una sola cadena de RNA no segmentada, polaridad negativa, de 15,385 nucleótidos. Contiene 10 genes que son transcritos en secuencia iniciando del extremo 3' al 5' produciendo 11 mRNA monocistrónicos que codifican para 11 proteínas, 9 estructurales (N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L) y 2 no estructurales (NS1, NS2). (Fig.1).

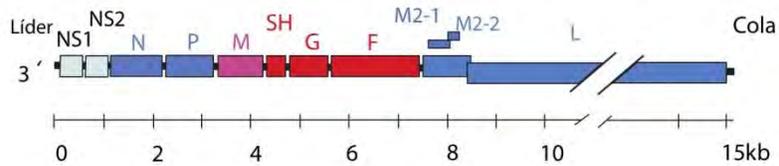


Figura 1: Representación esquemática del genoma RNA sentido negativo, está representado de 3' a 5' mostrando las regiones extragénicas 3' líder y 5' cola y los diez genes virales que intervienen en el genoma de RSV. (Representados en rectángulo) y cada uno de ellos indica la proteína para la cual codifican. NS1 y NS2 (proteínas no estructurales); N (nucleocápside); P (fosfoproteína); M (matriz), SH (proteína hidrofóbica pequeña); G (proteína de unión); F (Proteína de fusión); M2-1/M2-2 (proteínas estructurales pequeñas) y L (polimerasa viral). (Tomado y modificado de Collins L. et al., 2008.²³).

El virión de RSV consiste en nucleocápside helicoidal empacada en una envoltura lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula hospedera, en la envoltura se encuentran 3 glicoproteínas transmembranales de superficie, la que se ancla a la célula blanco (glicoproteína G), la de fusión (glicoproteína F) y una pequeña llamada pequeña proteína hidrofóbica (SH) que forma canales de iones en células infectadas.²⁴ Sin embargo, parece incierto si esta formación de poros es requerida para mediar la habilidad antiapoptótica de la proteína SH o participar en la fusión celular. En la cara interna de la envoltura se encuentra la proteína de matriz (M) esencial para formar partículas virales (morfogénesis).² Formando la nucleocápside, se encuentran las proteínas N o de nucleocápside, es

la proteína más abundante, la cual se une fuertemente al genoma de RNA y permanece unido al intermediario replicativo de RNA (antigenoma de polaridad positiva) y esta interacción le confiere protección al genoma viral durante la replicación viral. La proteína P o fosfoproteína, forma un complejo con la proteína N, lo que mantiene a la proteína N en una forma soluble, disponible para el ensamblaje de la nucleocápside. La proteína L o polimerasa viral dependiente de RNA, cataliza la replicación y transcripción del RNA viral. La proteína (M2-1) se identifica como un factor de transcripción esencial para la viabilidad viral²⁵ ya que promueve el proceso de transcripción, fundamental en el proceso de anti-terminación de la transcripción en la síntesis del mRNA. La proteína (M2-2) participa en la transición entre los procesos de transcripción-replicación del RNA viral.²⁶ (Fig.2) Las proteínas no estructurales (NS1, NS2), detectadas solo en cantidad traza en preparaciones virales, inhiben la inducción de interferón $\alpha/\beta/\gamma$ en respuesta a la infección viral.^{27,28} Este efecto es logrado por la inhibición de la fosforilación y la translocación nuclear del factor regulador de interferón 3 (IRF3 por sus siglas en inglés *Interferon Regulatory Factor 3*), que regula la transcripción de interferón α y β .²⁷

Virus sincitial respiratorio

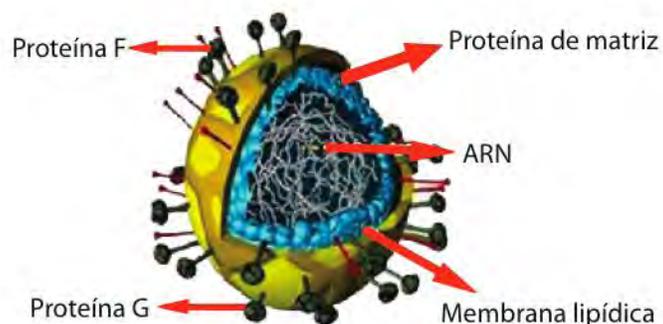


Figura 2. Esquema del virión de RSV. En color amarillo se muestra la envoltura viral (proteínas G (color rojo) y F (color verde), en azul la matriz (M), y en gris se representa la estructura del complejo ribonucleoprotéico (Proteínas N, P y L asociadas al RNA viral) ^c

Para el RSV se han descrito dos grupos antigénicos A y B, el tipo A produce epidemias todos los años y el tipo B es responsable de epidemias cada 2 ó 3 años.¹ La diversidad antigénica del RSV humano se asocia con un alto grado de heterogeneidad en la secuencia de aminoácidos de la proteína G, con sólo 53% de similitud entre los dos subgrupos A y B.²

1.2 INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS Y CRÓNICAS

Las infecciones respiratorias agudas (ARIs) son causadas por diversos agentes etiológicos tanto virales como bacterianos; entre las bacterias que causan estas infecciones pueden citarse: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus B hemoliticus*, entre los agentes virales más comunes se encuentran: el virus *Syncitial Respiratorio*, *Parainfluenza*, *Influenza*, *Rinovirus*, entre otros.²⁹ Éstos afectan las vías respiratorias, cuyas manifestaciones clínicas son evidentes y se comparten entre ellas. Los síntomas más frecuentes son tos de menos de 15 días de duración, dificultad para respirar, estridor (ronquido), dolor o enrojecimiento faríngeo, otalgia, otorrea, rinorrea, obstrucción nasal, fiebre, congestión nasal y letanía y disminución de apetito son comunes en el inicio de la enfermedad, progresa con sibilancias, respiración rápida (taquipnea) y tos con falta de aire.^{12, 29} El recién nacido comienza con rinitis serosa, rechazo del alimento, fatiga y apnea.¹³ La exposición al humo del cigarro incrementa 4 veces el riesgo de sufrir infección por RSV.¹²

Entre las ARIs se encuentran aquellas infecciones leves como resfriado o catarro, faringitis, amigdalitis, bronquitis, bronquiolitis, otitis o enfermedades graves como la neumonía, que constituye una de las principales causas de morbimortalidad, no solo en la etapa neonatal sino también en el lactante. Una de las prioridades de la Salud Pública es actuar en la etapa de profilaxis para evitar muertes e ingresos hospitalarios, con un costo familiar, social y económico importante. En México representan un problema importante de salud pública por el

impacto que tienen sobre los servicios de salud, las incapacidades laborales y escolares, además de las muertes que originan cada año, principalmente en grupos etarios de los extremos de la vida y dentro de las enfermedades infecciosas ocupan uno de los tres primeros lugares como causa de muerte en la población en general.¹¹ Un estudio en México identificó en niños menores de 5 años a RSV como el agente viral más importante en infecciones respiratorias agudas.³⁰

La bronquiolitis viral es la causa más común de hospitalización infantil en el mundo, y cerca del 70% de estas hospitalizaciones están asociadas a infección por RSV.^{d,31} En Estados Unidos se estiman 91,000 hospitalizaciones por año, asociadas a este virus a un costo de 300, 000,000 US dólares por año.² Existen factores predisponentes en el desarrollo de bronquiolitis por RSV: prematuros, inmunodeficiencia, enfermedades cardiopulmonares, exposición al tabaco, estatus socioeconómico bajo, ausencia de lactancia.³² La Organización Mundial de Salud en el 2002, estimó que 18.3 millones de personas murieron por enfermedades infecciosas, de estas 3.96 millones murieron de infecciones respiratorias, más del 95% de estas fueron enfermedades del tracto respiratorio inferior (LTRI por sus siglas en inglés *Lower Respiratory Tract Infections*).³³

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) son padecimientos graves y un problema de salud en el mundo y en México. Las enfermedades tipo ERC más frecuentes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma. Muchas personas sufren cada día de enfermedades respiratorias crónicas, actualmente de acuerdo con estimaciones recientes de la Organización Mundial de Salud ^e (2007) hay unos 300 millones de personas que padecen asma, 210 millones que padecen COPD. Son enfermedades que comúnmente presentan exacerbaciones agudas, las cuales manifiestan episodios de incremento de síntomas y obstrucción del flujo aéreo. Una de las principales causas de exacerbación implica a la infección por virus del tracto respiratorio de pacientes con asma y COPD. El mecanismo de acción durante los episodios de exacerbación en estos pacientes asociados a la infección viral se debe al proceso

inflamatorio, resultado de la inducción de diversas citocinas proinflamatorias que han sido estudiadas en modelos experimentales durante la infección. Las exacerbaciones afectan la progresión de la enfermedad y una rápida disminución de la función pulmonar y una pobre calidad de vida.^{9, 14, 34,35}

1.3 VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO Y PERSISTENCIA

Diversos estudios indican que las anomalías funcionales pulmonares en padecimientos como asma y COPD están asociadas con antecedentes de enfermedad severa por la infección del RSV durante la infancia. La desaparición de los síntomas durante la enfermedad no siempre está acompañada de la eliminación viral, si no que se prolonga debido a la probable persistencia del genoma viral. Se sugiere como un factor predisponente en las enfermedades crónicas pulmonares la persistencia del RSV.^{4, 36, 37, 38, 38,40}

Existen numerosas estrategias de evasión usadas por los virus para establecer una persistencia o una infección latente incluyendo replicación en sitios privilegiados inmunológicamente, regulación de la respuesta inmune y variación antigénica.³⁶ En la enfermedad persistente el virus favorece daños patológicos por un tiempo prolongado que ocasiona enfermedades degenerativas o crónicas, las infecciones virales persistentes se caracterizan por una tasa nula o mínima de replicación del genoma viral en sitios privilegiados inmunológicamente y estos virus deben modificar su potencial lítico y evadir al sistema inmunológico mediante varios mecanismos. La habilidad de infectar células blanco sin inducir su muerte celular tiene una clara ventaja en la persistencia del virus. El RSV puede persistir en sitios como el pulmón, posiblemente en células neuronales⁴¹ y en células linfoides.⁴²

Existen estudios que sugieren que este virus podría permanecer en células humanas y persistir dentro de las vías respiratorias, tales como: 1) el virus ha sido aislado en verano, esto no es común, pero se han descrito casos de pacientes con COPD estable y pacientes con exacerbación donde ha sido identificado en esta

época estacional; esta aparente persistencia está asociada con incremento de marcadores inflamatorios en esputo y con la progresión de la enfermedad.^{9,43} 2) en análisis post-mortem realizados en tejidos de niños se ha encontrado mRNA viral, durante los meses en los cuales ha sido imposible aislar al virus, (verano) lo cual sugiere la persistencia ya que el humano es el único hospedero natural;¹ 3) también ha sido detectado en osteoclastos y células de pacientes con enfermedad de Paget;²¹ 4) la persistencia viral en pacientes enfermos de SIDA y niños con inmunodeficiencias congénitas² y 5) reinfecciones constantes en niños e investigaciones reportadas en bronquitis obstructiva crónica y bronquitis recurrente.^{37,39,44.}

Se han realizado estudios de la persistencia viral tanto *in vitro* como *in vivo*. *In vivo*: 1) un estudio realizado en modelo animal de ratón BALB/c reportó que el genoma y mRNA viral estuvo presente en pulmón por más de 100 días, combinado con una disminución de linfocitos T CD4+ y TCD8+, señalando al virus como responsable de un proceso inflamatorio crónico asociado a una obstrucción inflamatoria, signos que se presentaron después del cuadro de la infección aguda.²⁰ 2) en cobayos es posible detectar el genoma y proteínas virales en el pulmón, esto después de que desaparece el cuadro agudo de la infección y persistir en macrófagos alveolares por 60 días post-infección.⁴⁵ 3) Se ha demostrado la persistencia de RSV bovino en linfocitos B en su hospedero natural.¹⁹

In vitro: 1) en infecciones en células dendríticas, este resultado indico que el RSV puede persistir por periodos prolongados y la replicación parece ser activada por la supresión de óxido nítrico endógeno.¹⁸ Así mismo se ha observado una aparente correlación entre niveles ambientales elevados de óxido nítrico durante el invierno y el número de infantes admitidos en el hospital con bronquiolitis debido a RSV.⁴⁶ 2) reportes señalan el establecimiento de infección persistente y la alteración de la funciones en macrófagos de murinos (P388D₁) infectados con RSV,¹⁷ en promonocitos (U937) y células epiteliales.⁴⁷

2.4 PATOGÉNESIS VIRAL Y RESPUESTA INMUNE INFLAMATORIA

La severidad de la patogénesis asociada con la infección causada por RSV se relaciona con el balance entre la eliminación de la infección viral y la respuesta inmunológica del hospedero. El patrón de expresión de citocinas y quimiocinas es el resultado de la interacción y/o la infección de RSV a células epiteliales, macrófagos alveolares y células dendríticas de las vías respiratorias, favoreciendo la eliminación viral o la exacerbación de la enfermedad; ^{27,48} esto influye en la continua manifestación clínica que incluye bronquiolitis, neumonía, apnea y funciones anormales pulmonares.

Las citocinas son una familia de proteínas o glicoproteínas que poseen la capacidad de modular la actividad funcional de células individuales y de tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas; además regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Las acciones de las citocinas suelen ser pleiotrópicas, redundantes, autocrinas, paracrinas y endocrinas actuando de forma sinérgica o antagónica, secretadas por diferentes tipos de células.⁴⁹ Las quimiocinas son citocinas que inducen la migración dirigida de células leucocitarias ya que se encargan de la movilización de células inflamatorias hacia el sitio de infección, denominadas de esta forma debido a su propiedad de ser quimioatrayente.⁴³

El RSV infecta y se replica preferencialmente en el epitelio de las vías respiratorias del conducto nasal y puede propagarse al tracto respiratorio inferior, existe evidencia suficiente de que puede infectar macrófagos alveolares,¹⁷ células dendríticas¹⁸ y otros tipos celulares en el pulmón.^{41,42} Estas células blanco juegan un papel fundamental en el curso de la infección por RSV, que se refleja especialmente en el incremento en la síntesis y producción de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias. Durante las primeras horas de infección se observa una elevada expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria, procesamiento de antígeno y quimioatracción en el epitelio pulmonar.

La respuesta inmune innata involucra mecanismos antivirales tales como:

1. Inducción de elementos intrínsecos por células epiteliales como *Bcl2* y caspasas.⁵⁰ La interacción de RSV con el epitelio de las vías respiratorias induce señales intracelulares las cuales activan estos elementos.

2. Colectinas, proteínas secretadas por la mucosa del tracto respiratorio; ⁵¹ la más importante es la proteína A surfactante (SP-A por sus siglas en inglés *Surfactant Protein-A*), cuya función es opsonizar las partículas virales a través de su interacción con la glicoproteína F, actuando como opsoninas. Las partículas virales opsonizadas son fagocitadas por macrófagos alveolares. Durante la infección de RSV, SP-A altera la respuesta de citocinas en macrófagos reduciendo la Interleucina (IL)-10 y aumentando IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α por sus siglas en inglés *Tumor Necrosis Factor*).⁵²

3. Intermediarios reactivos de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés *Reactive Oxygen Species*). La infección de células epiteliales por RSV induce la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales incrementan la expresión de citocinas y quimiocinas que participan en la respuesta inflamatoria pulmonar. La expresión génica de estas citocinas proinflamatorias esta mediada por la activación de factores de transcripción como: STAT (por sus siglas en inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription*) y el factor nuclear kappa beta (NF- κ B por sus siglas en inglés *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*).⁵³

4. Las células epiteliales promueven la producción de interferones (IFNs por sus siglas en inglés *Interferons*), inducida por el genoma viral; estas citocinas potencian la respuesta inmune celular (α y β), tipo I; estimulando macrófagos y células asesinas (NK por sus siglas en inglés *Natural Killer*). También potencia la actividad del IFN tipo II (γ), el cual es producido por NK y activa células CD4+ y CD8+.⁴³ Otras células activadas por la interacción entre RSV y células epiteliales son macrófagos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

La respuesta inmune adaptativa involucra mecanismos antivirales tales como:

1. Respuesta inmune celular. Los linfocitos T CD4+ llevan a cabo una polarización funcional basada en su perfil de secreción de citocinas, incrementan la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, MHC (por sus siglas en inglés *Major Histocompatibility Complex*) clase I y promueve la diferenciación hacia células T ayudadoras tipo 1 (Th1 por sus siglas en inglés T-helper 1), las cuales proliferan en infecciones intracelulares, como las infecciones virales y en contraste las células T de tipo 2, (Th2 por sus siglas en inglés T-helper 2) que proliferan en infecciones extracelulares. Los linfocitos T CD8+ juegan un papel crucial en la eliminación del RSV en pulmones, pero la inmunidad protectora es poco efectiva en reinfecciones.^{50,54} Las funciones efectoras de los linfocitos T CD4+ son mediadas por la producción de citocinas como IL-12, IL-4 e IFN, las cuales orquestan una respuesta adaptativa con Linfocitos T CD8+ y producción de anticuerpos por linfocitos B.^{55,56}
2. La inmunidad humoral contra la infección por RSV, es mediada en vías respiratorias por inmunoglobulinas clase IgA fundamental en eliminación de RSV en vías respiratorias altas, una respuesta eficiente por este tipo de inmunoglobulina disminuye significativamente las complicaciones en el tracto respiratorio inferior; IgM, IgG e IgE también tienen una función efectora.^{50,57}

2.4.1 CITOCINAS EN LA PATOGÉNESIS VIRAL

Las citocinas juegan un papel determinante en el balance de la respuesta inmunológica de Th1 y Th2 y sus implicaciones en la patogénesis de la enfermedad causada por RSV; esta respuesta inflamatoria e ineficiente inmunidad es atribuida a la polarización inmunológica de Th2 por algunos antígenos de RSV, como la proteína G.⁵⁰ La expresión de citocinas como IL-2, IFN γ , IL-12, IL-18, TNF- α contribuyen a una respuesta Th1, una respuesta de inmunidad celular.⁴³ El IFN γ controla el balance en Th1/Th2,⁵⁸ la ausencia de IFN γ resulta en la polarización de Th2 lo cual incrementa la severidad de la enfermedad.^{23, 58, 59} Las citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, promueven una inmunidad humoral, caracterizada por producción de IgG₁, IgA e IgE.^{43,60}

Recientemente se demostró la susceptibilidad de las células dendríticas (DCs por sus siglas en inglés *Dendritic Cells*) a la infección por RSV.^{18,61} Las células dendríticas están distribuidas a través del tracto respiratorio, dentro del lumen de las vías respiratorias, son las células presentadoras de antígeno y son la parte central de la respuesta inmunológica innata, su rango de receptores de patrón de reconocimiento presentado por éstas es apropiado especialmente para detectar virus y cuando son estimuladas producen altos niveles de IFN- α/β .⁶² Existen DCs mieloides (mDCs) y plasmáticas (pDCs), los dos tipos trabajan sinérgicamente induciendo una eficiente respuesta inmune antiviral. Durante la infección viral la población de células dendríticas disminuye significativamente⁶³ y reduce la capacidad de inducir activación de linfocitos T CD4+.^{61, 63} La depleción de estas células puede facilitar la vía tipo Th2 inducida por RSV.^{23, 54}

La infección por RSV en pacientes que muestran eosinofilia pulmonar y sobre producción de moco han sido atribuidos a la activación de citocinas tipo Th2; otros han sido asociados con respuesta tipo Th1, como neutrofilia, fiebre y pérdida de peso.⁶⁴ Las células epiteliales infectadas por RSV *in vitro* muestran la siguiente producción de quimiocinas: CCL2/ monocito quimioattractante proteína-1, CCL5/RANTES (RANTES por sus siglas en inglés *Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*), quimiotáctico de linfocitos T, eosinófilos y basófilos, CXCL10/ IFN- γ proteína inducible 10 de INF, citocina queratinocito (KC). Por otro lado, los macrófagos alveolares infectados por RSV *in vitro* muestran: CCL5 y proteína inflamatoria de macrófago 2 (MIP-2 por sus siglas en inglés *Macrophage-inflammatory Protein*). *In vivo*, se observa la inducción de quimiocinas como: CCL2, CCL3/MIP-1 α quimioattractante de eosinófilos, CCL5, CXCL10 y KC después de la infección por RSV.⁶⁵ Particularmente, RANTES juega un papel fundamental en la hiperreactividad (AHR por sus siglas en inglés *Airway Hyperreactivity*), asociada a RSV, esta quimiocina es modulada por IL-13. La AHR observada durante la infección de RSV en un modelo de ratón se asocia al sinergismo de RANTES e IL-13.⁶⁶ Además el proceso inflamatorio como respuesta a la infección por RSV está relacionado con el incremento en la expresión de

moléculas de adhesión como ICAM-1(ICAM-1 por sus siglas en inglés *Inter-Cellular Adhesión Molecule 1*) en células endoteliales y del epitelio respiratorio.⁶⁷

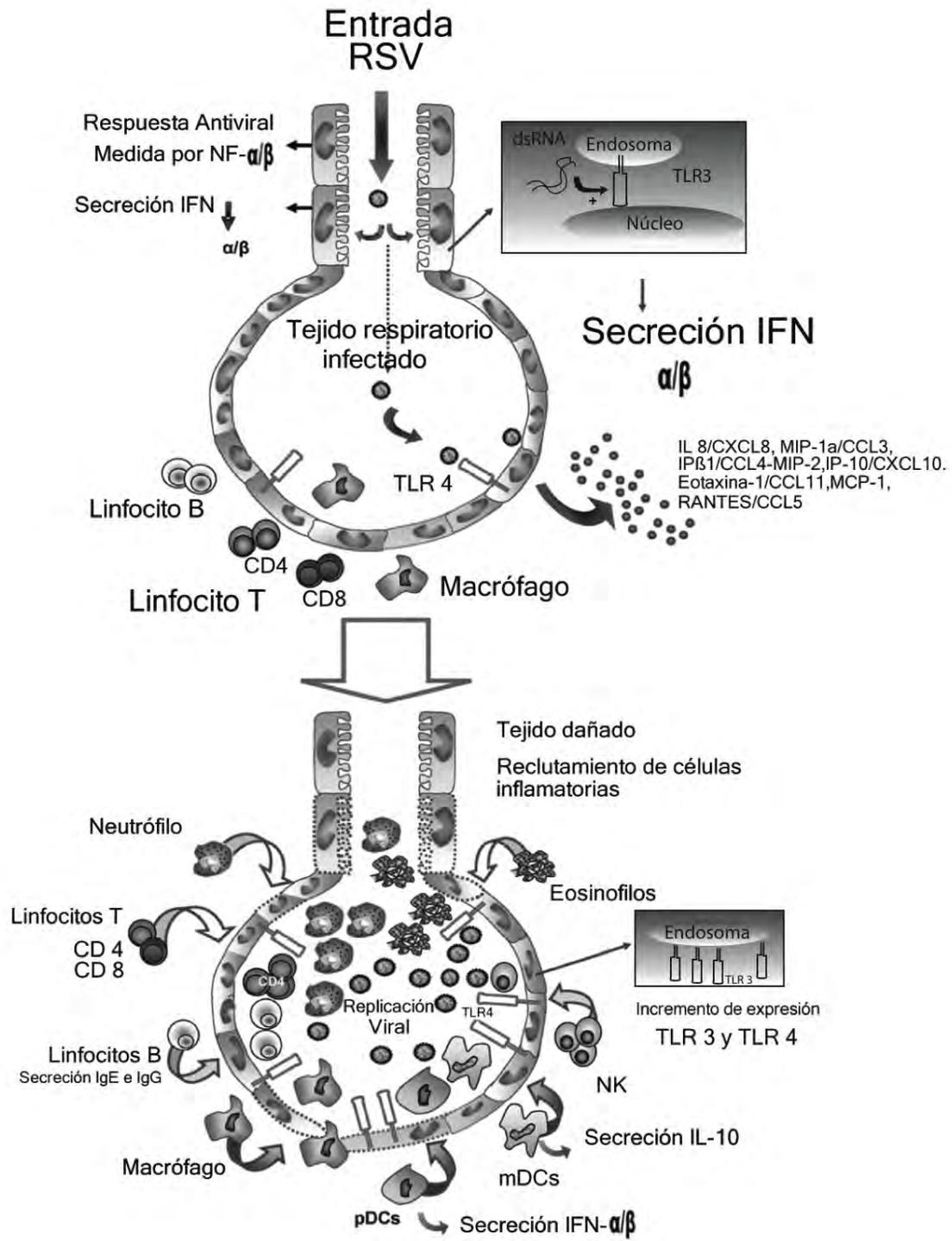


Figura 3. La infección de RSV modifica el ambiente inflamatorio en las vías respiratorias. Tempranamente después de la infección por RSV, los virus infectan alvéolos y células epiteliales de las vías respiratorias. Como mecanismo de defensa en contra de la replicación viral, las células infectadas inducen la forma secretada de IFN- α/β después de la activación de NF- $\kappa\beta$ intracelular de TLR3 por RSV-derivado de PAMPs (dsRNA). Simultáneamente vía superficie la interacción de RSV con TLR4 induce varias citocinas y quimiocinas. Bajo las condiciones normales, linfocitos y macrófagos pueden encontrarse circulando en la sangre fuera de los alvéolos. Después de la infección, la replicación viral es acompañada por una infiltración masiva de células inflamatorias dentro del pulmón, las cuales son promovidas por un ambiente rico en citocinas y quimiocinas. A este punto migran neutrófilos, eosinófilos, células NK, mDCs, pDCs, macrófagos, linfocitos B y linfocitos CD4+ que pueden ser observados en el alvéolo, también como en el tubo bronquial. Aunque la infiltración de linfocitos CD8 puede ser observada, su capacidad efectora es extensamente obstaculizada. La expresión de TLR3 y TLR4 en células epiteliales es observada después de la infección por RSV. (Tomado y modificado por Bueno. M. S. et al., 2008⁵⁴).

2.4.2 PROTEÍNAS VIRALES EN LA PATOGÉNESIS

La proteína G está presente en dos formas; una anclada a la membrana (mG) y otra de forma soluble (sG), la síntesis de esta forma es una característica que se conserva en todas las cepas de RSV, lo que sugiere que la producción de sG es un factor importante en la funcionalidad del virus.⁶⁸ La proteína G interactúa con dominios de la superficie celular como heparan y coindritin sulfato,⁶⁹ lo que favorece el anclaje del virus a células hospederas; y está asociada a procesos inflamatorios lo que favorece la patogénesis de la enfermedad ya que modifica la expresión de quimiocinas. Un estudio realizado en un modelo *in vivo* en ratones mostró que esta glicoproteína indujo un incremento en la expresión de mRNA de MIP1- α/β , MIP-2, MCP-1 y RANTES.⁵⁰ Los datos coinciden con lo reportado en niños con bronquiolitis por RSV.⁵⁰

La proteína G_s ayuda al virus a evadir la respuesta inmunológica humoral ya que esta proteína sirve como señuelo para neutralizar a los anticuerpos, ya que se libera rápidamente 6 horas post infección reduciendo la eficiencia mediada por anticuerpos y modula los leucocitos a través de un efecto que depende de la presencia de la fracción cristalizable Fc interfiriendo en macrófagos, neutrófilos y células NK el mecanismo exacto de como ocurre permanece desconocido.⁷⁰ Se

ha demostrado en modelos animales que la Gs induce eosinofilia asociada a un incremento en la producción de citocinas como IL-4, IL-5, IL-13 y eotaxina, promoviendo una activación de linfocitos CD4+ polarización Th2.⁷¹ Los datos reportados sugieren que Gs tiene influencia en la respuesta celular inflamatoria epitelial durante las primeras 20 horas post-infección.^{72,73} La proteína G tiene una secuencia homóloga a la quimiocina CX3C (Fractalcina), a través de este dominio se une a los receptores para fractalcina CX3CR1, induciendo la migración de leucocitos por mecanismos similares a los de la fractalcina.^{48,74,75} Es importante mencionar que este receptor se expresa en una variedad de tipos celulares incluyendo leucocitos, sugiriendo que RSV puede infectar una variedad de células privilegiadas, como linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas y neuronas^{41,74} donde RSV puede mediar la infección persistente.²⁰ Los estudios muestran que G es capaz de interactuar con L-selectina (CD62L) y anexina II⁷⁶ y han mostrado la latencia de RSV (genoma RNA) y persistencia (mRNA) en ratones BALB/c a pesar de la presencia de linfocitos T CD8+ específicos para RSV y anticuerpo IgG específico para RSV.²⁰

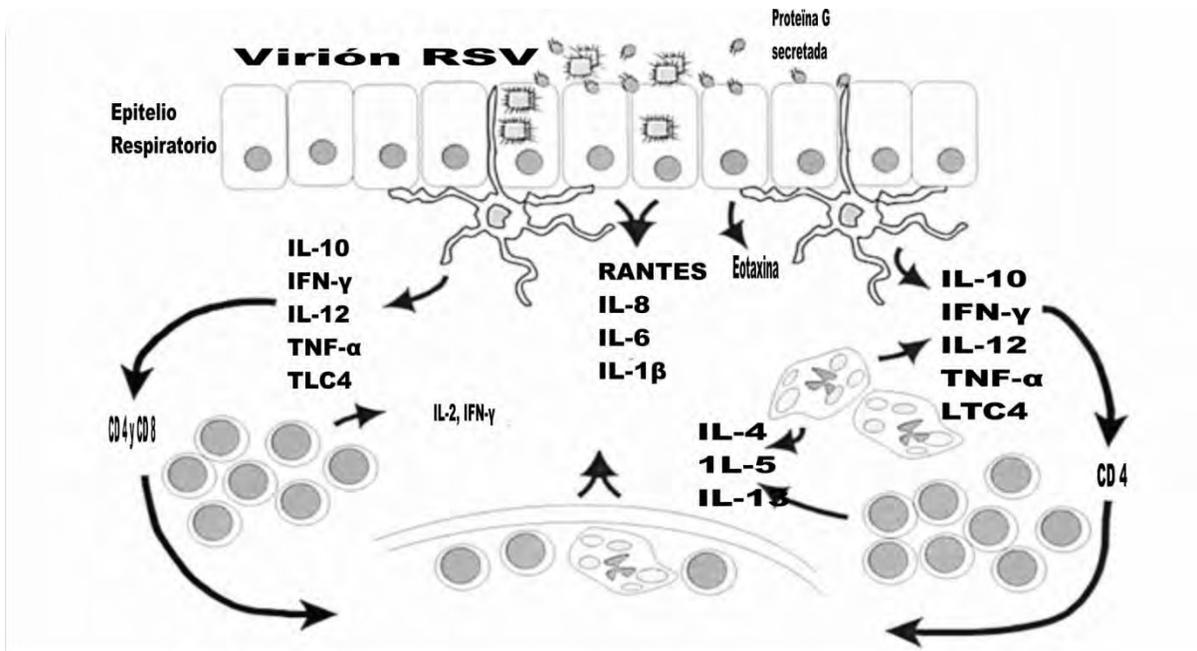


Figura 4. Modelo de la influencia de la glicoproteína G secretada durante la respuesta inmunológica temprana. El escenario ilustrado en la derecha muestra un hospedero susceptible a los efectos inmunogénicos de la glicoproteína G en la inducción de eosinofilia y la respuesta Th2. El escenario

ilustrado en la izquierda muestra un hospedero en el cual los efectos de G son modulados y no se predomina una respuesta inmunológica subsecuente hacia RSV. (Tomado y modificado de Graham S. et al., 2010⁷¹).

La glicoproteína F es sintetizada como un precursor inactivo de (F0), este precursor es procesado proteolíticamente por una endoproteasa celular (furina) con actividad de tripsina, lo cual genera dos subunidades F1 y F2 unidas por puentes disulfuro, existiendo una forma soluble que es posible detectar en el medio extracelular. La proteína F media la fusión entre el virus y la superficie celular y promueve la formación de sincitios.⁷⁷ Esta glicoproteína se une a un receptor de superficie tipo Toll TLR, (TLR por sus siglas en inglés *Toll-like Receptors*) como TLR4 que se encuentra en células epiteliales, regulando su expresión en superficie y llevando a cabo la fusión entre el virus y la célula hospedera. El complejo TLR4/CD14 y su interacción con la proteína F induce una respuesta de citocinas mediada por NF- κ B, que incluye la secreción de IL-8, IL-10 e IL-6.⁷⁸ El genoma de RSV puede ser reconocido por TLR3, un receptor intracelular que reconoce intermediarios de replicación viral, como dsRNA (genoma-antigenoma viral), el cual también activa citocinas como IL-8.⁷⁹ La proteína M2-1 de RSV vía NF- κ B, induce la producción de citocinas y quimiocinas.
80

Se ha demostrado que la glicoproteína hidrofóbica SH tiene un papel en la disminución de señalización de TNF- α , y así inhibe la muerte celular después de la infección por RSV,⁸¹ también tiene un impacto en la inflamación y la respuesta inmune innata,⁸² forma canales de iones en células infectadas sin embargo parece incierto si esta formación de poros es requerida para mediar la habilidad antiapoptótica de la proteína SH.^{24, 81}

Las proteínas no estructurales NS1 y NS2 de RSV participan en la inhibición de la respuesta mediada por IFN tipo: γ B α .^{83, 84} Los genes que codifican para las proteínas NS1 y NS2, se localizan en el extremo 3' del genoma viral, lo que favorece que estos productos génicos sean las más abundantes en células infectadas por RSV debido a su locación proximal de promotor, y así inhibir una de las primeras líneas de defensa de la célula hospedera que es el IFN. Los

mecanismos para llevar a cabo esta inhibición son: 1. Suprimir las vías de señalización de STAT-2 por degradación proteosomal,²⁸ y así inhibir la respuesta por IFN- α/β . 2. Actúan suprimiendo la activación de IRF3 (por sus siglas en inglés Interferon *Regulatory Factor 3*).²⁷ IRF-3 es expresado en citoplasma y activado por fosforilación de residuos de serina y treonina en la región terminal C, mediada por cinasas que son activadas en respuesta a dsRNA viral y proteínas de la nucleocápside viral. La inhibición requiere de ambas proteínas NS1 y NS2, aunque recientes estudios confirman que NS2 es un inductor de NF- $\kappa\beta$.^{27,78}

2.5 PATOGÉNESIS DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA ASOCIADA AL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE por sus siglas en inglés *National Institute for Clinical Excellence*) definió en Reino Unido en el año de 2004, a COPD como un trastorno que se caracteriza por la obstrucción al flujo aéreo, que habitualmente es progresiva, no completamente reversible, y no cambia de forma marcada en el transcurso de varios meses. Enfermedad asociada con exacerbaciones intermitentes lo que lleva a un deterioro de la función pulmonar y la calidad de vida.^{35,36} Las exacerbaciones tienen mayores efectos en la salud, asociados a una considerable mortalidad y morbilidad, que lleva a la admisión de hospitales con altos costos.⁷

La Organización Mundial de Salud y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI por sus siglas en inglés *National Heart, Lung and Blood Institute*) participaron en USA en la formación global de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GOLD por sus siglas en inglés *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Estos organismos definen a COPD como: el estado de enfermedad caracterizado por limitación de flujo aéreo el cual no es completamente reversible.³⁵ La limitación del flujo aéreo es usualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o gases.

Las coinfecciones en las infecciones agudas de origen viral, especialmente por RSV pueden inducir una alteración persistente en la respuesta inmunológica y la función pulmonar en sujetos susceptibles. La deficiencia en la función pulmonar presente después del nacimiento; predice la limitación del flujo aéreo en la vida adulta temprana, la cual se torna en un fuerte factor de predisposición para COPD.⁷³ La COPD es la cuarta causa de muerte en E.U. y Europa. Además con el aumento del tabaquismo en los países en desarrollo, en el 2020 se espera que ocupe la tercera causa de muerte en todo el mundo. La mortalidad aumenta con la edad, la gravedad de la enfermedad y la situación de precariedad socioeconómica. La disminución del flujo aéreo en COPD es resultado de 3 diferentes lesiones patológicas en los pulmones:

- a) inflamación de bronquios (bronquitis)
- b) inflamación de bronquiolos (bronquiolitis)
- c) destrucción del parénquima pulmonar e inflamación de los alvéolos (enfisema pulmonar).

Estas 3 lesiones coexisten en COPD pero la contribución relativa puede variar entre pacientes, lo que da como resultado la heterogeneidad de la enfermedad. La inflamación de las vías respiratorias conduce a un estrechamiento del lumen de las mismas, hipertrofia muscular y fibrosis. La destrucción de las fibras elásticas en el parénquima pulmonar trae como consecuencia una pérdida de elasticidad que resulta en la reducción del flujo aéreo en la espiración lo que conlleva a una reducción del volumen de la espiración forzada en un segundo (FEV₁ por sus siglas en inglés *Forced Expiratory Volume in the first second*) y la capacidad vital forzada (FVC por sus siglas en inglés *Forced Vital Capacity*) el cociente FEV₁/ FVC es un cálculo utilizado en el diagnóstico de enfermedad pulmonar restrictiva y obstructiva.⁸⁵

La COPD se caracteriza por infiltrados inflamatorios en todos los compartimentos pulmonares. La naturaleza de estos infiltrados pulmonares difiere del asma ya que en COPD las estirpes celulares presentes en el infiltrado celular

son principalmente neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD8. El incremento en el número de neutrófilos se ha visto que induce esputo en pacientes con COPD.⁸⁵ Los neutrófilos se relacionan con la severidad de la enfermedad y la disminución de la función pulmonar. Los neutrófilos son una fuente importante de enzimas proteolíticas, como elastasa y oxidantes implicados en la patogénesis del enfisema. La presencia de mediadores inflamatorios como citocinas y quimiocinas en la COPD contribuyen a la patogénesis de la enfermedad.⁸⁵

Dentro de estos mediadores solubles podemos mencionar a:

1. TNF- α , citocina proinflamatoria producida por diferentes estirpes celulares incluyendo células epiteliales, linfocitos T, mastocitos, pero la principal fuente son los macrófagos alveolares. Tiene acciones proinflamatorias como degranulación de neutrófilos, estimulación del estallido respiratorio, regulación de moléculas de adhesión ICAM-1 y selectina-E; las cuales incrementan su expresión en células endoteliales durante la infección por RSV,^{34,67} esta sobre expresión se ha reportado en pacientes con COPD infectados por RSV. El proceso inflamatorio a estos pacientes obedece a dos factores, primero el incremento en la expresión de estas moléculas de adhesión y segundo la producción de IL-8.⁸⁶

2. IL-8 es un quimioattractante para neutrófilos y linfocitos T CD8+ y secretado por: células epiteliales bronquiales, macrófagos alveolares, linfocitos, células del músculo liso de las vías respiratorias y neutrófilos, cuya función es reclutar y activar neutrófilos. La mieloperoxidasa (MPO por sus siglas en inglés *Myeloperoxidase*) es una proteína que es liberada de los principales gránulos de neutrófilos durante su degranulación, la cual se encuentra presentes en lavado broncoalveolares de pacientes con COPD.⁴⁰

3. Endotelina-1 (ET-1) un potente péptido vasoconstrictor y broncoconstrictor, estimula la secreción de moco de las vías respiratorias y activa otros mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8 y factor estimulador de colonias granulocíticas de macrófagos (GM-CSF por sus siglas en inglés *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*). El incremento de este vaso constrictor contribuye a la

hiperreactividad observada en los pacientes con COPD durante la fase aguda (exacerbación).

Los síntomas más comunes de COPD son: disnea o falta de aire, una excesiva producción de esputo y una tos crónica. Sin embargo es una enfermedad pulmonar que conduce de forma progresiva a la muerte. Los síntomas típicos de exacerbación incluyen dificultad para respirar, tos, incremento de esputo y purulencia, jadeos, falta de aire y dolor de pecho. No existen síntomas o medidas fisiológicas para diagnosticar una exacerbación, la exacerbación se incrementa con el progreso de la enfermedad y tiene un efecto negativo en términos de mortalidad relacionado con la calidad de vida y disminución de la función pulmonar,⁸⁷ sin embargo la exacerbación fue definida como un incremento de 2 o más síntomas en 2 días consecutivos.¹⁵ Las exacerbaciones de COPD son la causa más común de admisión hospitalaria, muchas de las exacerbaciones se deben a infecciones virales del tracto respiratorio alto y bajo.¹⁴ Los factores de riesgo de COPD son: tabaquismo como el mayor factor de riesgo pero es cierto que solo una fracción de fumadores desarrollan COPD y más de la cuarta parte se relaciona a otras causas no relacionadas con el tabaquismo,⁵ como son contaminación, polvos y/o productos químicos. Un estudio documentó que los pacientes de COPD con frecuentes exacerbaciones presentan más episodios frecuentes de resfriados comunes comparado con pacientes con exacerbaciones infrecuentes, esto sugiere que los pacientes con COPD con exacerbaciones frecuentes pueden representar un subgrupo particular susceptible a infecciones virales.³⁴ Los virus respiratorios han sido detectados en alrededor de 50% de pacientes con COPD admitidos en hospitales con exacerbación aguda.

Durante las exacerbaciones en COPD los mediadores inflamatorios están incrementados en las vías respiratorias, estos incluyen: ET-1, TNF- α e IL-8,⁸⁵ proteínas catiónica eosinofílica, CCL5/RANTES, comparados con un estado estable,¹⁶ y la magnitud de inflamación se relaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo.

Se ha asociado al RSV como un factor de riesgo para pacientes con COPD e incluso se ha encontrado evidencia que puede persistir en estos pacientes. Las vías respiratorias pequeñas (alvéolos) son el sitio primordial de inflamación persistente y obstrucción de las vías respiratorias, las cuales son características de COPD. Se ha mostrado que el RNA de RSV puede ser detectado en muestras de esputo y en las vías respiratorias bajas de algunos pacientes con COPD en estado estable, lo que sugiere la persistencia del virus y su participación como estimulador e inductor de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y MPO que contribuyen al proceso inflamatorio que da como resultado a una disminución pulmonar en el volumen máximo espirado en el primer segundo FEV₁.⁴⁰

Algunos estudios⁸⁸ reportan como el principal agente etiológico al RSV en los pacientes con COPD estable. En Reino Unido y Alemania identificaron por transcripción y reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR por sus siglas en inglés Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) niveles altos de RNA de RSV en pacientes con DOPD estables.^{4,14,15} Una investigación realizada en Rochester, New York, encontró por RT-PCR un alto porcentaje de RNA de RSV en pacientes con COPD este dato aumenta la posibilidad de la persistencia de la infección de RSV en un bajo grado en esta población, y pueden ser predichas 14,000 muertes anuales con un costo que puede exceder 1 billón de dólares.³⁷

El concepto de infección viral latente que juega RSV en la patogénesis de COPD, puede tener un significado potencial en sus implicaciones para el manejo de esta enfermedad, aunque es generalmente aceptado que los virus de DNA pueden integrarse a las células hospederas y producir una infección latente, la posibilidad de infecciones crónicas con un virus respiratorio de RNA es menos incierto, pero numerosos estudios sugieren que la infección latente por RSV es posible.

3.-OBJETIVOS

- Hacer un recuento y análisis de la información recopilada sobre el virus sincitial respiratorio y la implicación en la patogénesis de pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

- Recabar evidencia bibliográfica que conecte la posible persistencia de RSV y su asociación en la patogénesis con COPD.

4.-METODOLOGIA

Para investigar como el RSV juega un papel importante en la patogénesis de COPD, se realizó la búsqueda en libros y artículos de revistas comprendiendo los años 2000 a 2009 (en algunos casos fue necesario revisar referencias de años anteriores, debido a la contribución en el desarrollo del tema). La búsqueda se hizo en:

Bibliotecas

- Biblioteca de Estudios Profesionales de la Facultad de Química, UNAM.
- Biblioteca de "Dr. Valentín Gómez Farías" de la Facultad de Medicina, UNAM.
- Biblioteca de Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Hemeroteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Revistas Electrónicas de la Biblioteca digital de la UNAM

Base de datos en Internet:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- <http://www.medline.com/>
- <http://www.ibt.unam.mx>
- <http://www.ats.journals.org>
- <http://www.scielo.org.mx/>
- <http://www.google.com>
- <http://scholar.google.com.mx/>
- <http://www.bidi.unam.mx>
- <http://www.nejm.org>

Una vez adquirida esta información se leyó y analizó para su estructurar el trabajo de revisión monográfica actualizada.

1. DISCUSIÓN

Las investigaciones y los estudios informan acerca de la asociación que tiene el RSV en la patogénesis de COPD. Estos datos revelan la frecuencia de aislamiento del RSV en muestras de pacientes con COPD estable, y apuntan a un posible mecanismo de persistencia de este virus asociado a una infección grave temprana en la edad lactante aun en presencia de anticuerpos maternos circulantes. Los numerosos estudios animales sugieren que la persistencia de RSV puede ser posible aunque la evidencia en humanos es limitada. La infección por RSV se asocia con un incremento de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias las cuales están asociadas a COPD, las citocinas y quimiocinas que se han descrito en diversos estudios con relación a este fenómeno son: ICAM-1, TNF- α , IL-8, IL-6, CCL5/RANTES, MPO, asociadas a infiltrados celulares de linfocitos, neutrófilos, basófilos, macrófagos, eosinófilos que contribuyen al proceso inflamatorio crónico característico en este tipo de padecimiento.

6. CONCLUSIÓN

El virus sincitial respiratorio es el principal patógeno respiratorio en lactantes y niños pequeños y la infección grave en estas etapas de la vida se relacionan con secuelas respiratorias a largo plazo, se sugiere la persistencia y su patogénesis tanto en las exacerbaciones como en la fase estable de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La prevención (vacuna) y el tratamiento idóneo para la infección por RSV podrían contribuir al manejo de pacientes con enfermedades crónicas pulmonares y en consecuencia a una disminución de una morbilidad y mortalidad asociada a COPD.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cubie HA, Duncan LA, Marshall LA, Smith NM. Detection of respiratory syncytial virus nucleic acid in archival postmortem tissue from infants. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17:927-938.
2. Collins L. Peter, Crowe, E. James, Jr. Respiratory syncytial virus in and Metapneumovirus: *Fields Virology*, Raven Press, New York, 1990, pp 1602-1646.
3. K.C. Alexander, D. Kellner, H. Dele Davies. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Natl Med Assoc.*2005; 97:1708-1713.
4. Borg I, Rohde G, Loseke S. Bittscheidt J, Schultze-Werninghaus G, Stephan V, Bufe A. Evaluation of quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:944-955.
5. Martínez D. Fernando. The Origins of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Life. 2009. *Proc Am Thorac Soc* 6:272-277
6. Glezen, W.P., L.H. Taber, A.L. Frank, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am. J. Dis. Child.* 1986; 140:543-546.
7. E. Walsh Edward, Ann R. Falsey, Patricia A.H. Respiratory Syncytial and Other Virus Infections in Persons with Chronic Cardiopulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:791-795
8. Ogra, P.L. Respiratory Syncytial Virus: the virus, the disease and the immune response. *Pediatr. Respir. Rev.*2004; 5 (Suppl. A): S119-S126
9. Wilkinson M.A., Donaldson G.C., Johnson S.L., Peter J. M. Openshaw, and Jadwiga A. Wedzicha. Respiratory Syncytial Virus, Airway Inflammation, and FEV₁ Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care* 2006; 173: 871-876.
10. Falsey R.A., Hennessey M.D., Maria A. Formica, M.S., Christopher Cox, Ph D., and Edward E. Walsh, M.D. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1749-59.
11. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática [INEGI], Dirección General de Estadística e Informática. *Estadísticas de morbilidad y de mortalidad para las enfermedades*. México, DGE-SSA, 2001.

12. Benítez J.A., Soledad Brac. E., Frías Pelozo L. M. Virus Sincitial Respiratorio Aspectos Generales y Básicos sobre la Evolución Clínica, Factores de Riesgo y Tratamiento. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. 2007; 171:8-12.
13. Aldao J., Lattof Monica, Hernández Cristina, Cuña I. Virus respiratorio sincitial en neonatología. *Arch Pediatr Urug* 2005, 76(3): 239-242.
14. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer T T, Gillissen A, Bufe A, G Schultze-Werninghaus. Respiratory Viruses in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Hospitalization: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.
15. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
16. Martínez J.F. Pathogen-directed Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4:647-658.
17. Guerrero-Plata A, Ortega E, Gomez B. Persistence of respiratory syncytial virus in macrophages alters phagocytosis and pro-inflammatory cytokine production. *Viral Immunol* 2001;14:19–30
18. Hobson L, Everard M. L. Persistent of respiratory syncytial virus in human dendritic cells and influence of nitric oxide. *Clin Exp Immunol*. 2007; 151: 359-366.
19. Valarcher JF, Bourhy H, Lavenu A, Bourges-Abella N, Roth M, Andreoletti O, Ave P, Schelcher F. Persistent infection of B Lymphocytes by Bovine Respiratory Syncytial Virus. *Virology* 2001; 291:55–67.
20. Schwarze, J., D. R. O'Donnell, A. Rohwedder, and P.J. Openshaw. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2004; 169:801-805.
21. Mills B.G., Singer F.R., Weiner L.P. and Holst P.A. Immunohistological demonstration of respiratory syncytial virus antigens in Paget disease of bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981;78(2):1209-1213
22. Isaia G., Teodosiu O., Popescu G., Athanasiu P., Sternberg I and Dumitriu Z., Persistence of virus in the nasopharynx of apparently healthy children aged 0-5

years. Results of investigations performed in 1982-1983, *Virologie*. 1985; 36:175-179.

23. Collins L. Peter, Graham S. Barney. Viral and Host Factors in Human Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *J Virol*. 2008; 82(5):2040-2055.

24. Gan SW, Lifang NG, Lin X, Gong X, Torres J. Structure and ion channel activity of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein transmembrane domain. *Prot. Sci* 2008; 17(5):813–820.

25. Fearn Rachel, Collins PL. Role of the M2-1 Transcription Antitermination Protein of Respiratory Syncytial Virus in Sequential Transcription. *J Virol* 1999. 73(7):5852-2864.

26. Bermingham A, Collins PL. The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 11259-11264.

27. Spann KM, Tran KC, Collins PL. Effects of nonstructural proteins NS1 and NS2 on human respiratory syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF-kappaB, and proinflammatory cytokines. *J Virol* 2005; 79: 5353-5362.

28. Lo MS, Brazas RM, Holtzman MJ. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 mediate inhibition of Stat2 expression and alpha/beta interferon responsiveness. *J Virol* 2005; 79: 9315-9.

29. Rodríguez T.R., Sánchez T. N. Infecciones respiratorias agudas: Aspectos clínicos y Epidemiológicos. *Reporte Técnico de Vigilancia*. 2000. Volumen 5, numero 7.

30. Cabello C., Manjarrez ME., Olvera R., J Villalba, Valle L, Paramo I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 2006.101(1):21-24.

31. Hall, C.B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344:1917–1928.

32. Chávez-Bueno S, Mejias A, Jafri HS, et al. Respiratory syncytial virus: old challenges and new approaches. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 34:62-68.

33. World Health Organization. 2004. The world health report 2004—changing history. *World Health Organization*, Geneva, Switzerland.
34. Hurst J.R., Donaldson G.C., Wilkinson T.M.A., Perera W.R. and Wedzicha J.A. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 846-852.
35. Potena Alfredo, Caramoni Gaetano, Casolari Paolo, Contoli Marco, Sebastian L Johnston and Papi Alberto. Pathophysiology of viral-induced exacerbations of COPD. *International Journal of COPD* 2007, 2(4): 477-483.
36. Tripp R.A., Ph. D. The Brume Surrounding Respiratory Syncytial Virus Persistence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 778-779.
37. Falsey R.A., Formica M.A., Hennessey P.A., Criddle M.M., Sullender W.M and Walsh E.E. Detection of Respiratory Syncytial Virus in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 639-643.
38. Jafri HS, Chavez-Bueno S, Mejias A, Gomez AM, Rios AM, Nassi SS, et al. Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis* 2004; 189:1856-65.
39. Krivitskai V.Z., Iakovleva N.V, N.I. Aleksandrova. Characteristics of anti-respiratory syncytial humoral immunity during persistence of respiratory syncytial virus antigens in adult patients with chronic obstructive bronchitis. *Vopr Virusol*. 1996; 41:234-237.
40. Mallia P., Contoli M., Caramori G., Pandit A., Johnston S.L., Papi A. Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD): Focus on virus Induced Exacerbations. *Curr Pharm Des*. 2007, 13:73-97.
41. Xia-qing Li, Zhen F. Fu, Rene Alvarez, Christine Henderson, Ralph A. Tripp. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infects Neuronal Cells and Processes That Innervate the Lung by a Process Involving RSV G Protein. *J Virol* 2006. 80 (1):537-540.
42. J.M. Peter Openshaw and John S. Tregoning. Immune Responses and Disease Enhancement during Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*, July 2005, 18(3):541-555

43. Abbas K. Abul, Licgman H. Andrew. Citocinas: Inmunologia Celular y Molecular. Quinta Edicion 2004 pp: 243-275.
44. Mickhalchenkova N. N., Kaniazeva L.D., Slepushkin A.N. Respiratory syncytial virus infection in chronic bronchitis patients. *Ter Arckh.* 1987; 59:50-52.
45. Hegele R. G., S. Hayashi, A.M. Bramley, and J.C. Hogg. Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronquiolitis in guinea pigs. *Chest.* 1994; 105: 1848-1854.
46. Bhatt JM, Everard ML. Do environmental pollutants influence the onset of respiratory syncytial virus epidemics or disease severity? *Pediatr Respir Rev* 2004; 5:333–8.
47. Sarmiento Rosa Elena, Tirado Rocío, Gómez Beatriz. Characteristics of a respiratory syncytial virus persistently infected macrophage-like culture. *Virus Research.* 2001; 84:45-58.
48. Tripp R.A., L. P. Jones, L.M. Haynes, H. Zheng, P. M. Murphy, and L.J. Anderson. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat. Immunol.* 2001. 2: 732-738.
49. Tripp R.A. Role of Cytokines in the Development and Maintenance of Memory T Cells During Respiratory Viral Infection. *Curr Pharm Des.* 2003. 9:51-59.
50. Tripp. R.A. Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viral Immunol.* 2004; 17 (2):165-181.
51. Cullen Benítez P., Guzmán Cisneros B., Matías Martínez R., Alcázar Martínez A. Surfactante Pulmonar. *Vacunación Hoy.* 2007. 15(87):19-28.
52. Griese, M. 2002. Respiratory syncytial virus and pulmonary surfactant. *Viral Immunol.* 15:357–363
53. Liu T., S. Castro, A.R. Brasier, M. Jamaluddin, R.P. Garofalo, and A. Casola. Reactive Oxygen Species mediate virus-induced STAT activation: role of tyrosine phosphatases. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:2461-2469.
54. Bueno M Susan, González Pablo A, Pacheco R., Leiva D.E., Kelly M. Cautivo, Hugo E. Tobar, Jorge E. Mora, Carolina E. Prado, Juan P. Zúñiga, Jorge Jiménez, Claudia A. Riedel and Alexis M. Kalergis. Host immunity during RSV pathogenesis. *International Immunopharmacology.* 2008; 8:1320-1329.

55. Graham S. Barney, John A. Rutigliano, and Teresa R. Johnson. Respiratory Syncytial Virus Immunobiology and Pathogenesis. 2002. *Virology* 297:1-7.
56. Olson R. M. and Steven M Varga. Pulmonary immunity and immunopathology: lesson from respiratory syncytial virus. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7(8):1239-1255.
57. Oymar Knut, Halvorsen, Aksnes Lage. Mast cell activation and leukotriene secretion in wheezing infants. Relation to respiratory syncytial virus and outcome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:37-42.
58. Boelen, A., J. Kwakkel, M. Barends, et al. Effect of lack of Interleukin-4, Interleukin 12, Interleukin-18, or the Interferon-gamma receptor on virus replication, cytokine response, and lung pathology during respiratory syncytial virus infection in mice. *J. Med. Virol.*2002; 66:552–560.
59. Durbin, J.E., T.R. Johnson, R.K. Durbin, et al. The role of IFN in respiratory syncytial virus pathogenesis. *J. Immunol.* 2002; 168:2944–2952.
60. Tripp RA, Oshansky C, Alvarez R. Cytokines and respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2:147-149.
61. de Graaff PMA, de Jong EC, van Capel TM, van Dijk MEA, Roholl PJM, Boes J, et al. Respiratory syncytial virus infection of monocyte-derived dendritic cells decreases their capacity to activate CD4 T cells. *J Immunol* 2005; 175:5904–11.
62. Mizgerd P Joseph, Sc.D. Acute Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med*. 2008. 14; 358(7):716-727.
63. Guerrero-Plata A, Casola A, Suarez G, Yu X, Spetch L, Peeples ME, et al. Differential response of dendritic cells to human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34:320–9.
64. Nicholas W. Luckacs, Joost J. Smith, Matthew A. Schaller and Dennis M, Lindell. Regulation of Immunity to Respiratory Syncytial Virus by Dendritic Cells, Toll-Like Receptors, and Notch. *Viral Immunology*. 2008; 21(2):115-122.
65. Miller L. Allison, Bowlin L Terry, and Nicholas W. Luckacs. Respiratory Syncytial Virus-Induced Chemokine Production: Linking Viral Replication to Chemokine Production In Vitro and In Vivo. *J Infect. Dis.* 2004, 189:1419-30.

66. Tekkanat KK, Maassab H, Miller A, Berlin AA, Knkel SL, Lukacs NW. RANTES (CCL5) production during primary respiratory syncytial virus infection exacerbates airway disease. *Eur J Immunol* 2002; 32:3276-84.
67. Arnold R, Koing W. Respiratory syncytial virus infection of human lung endothelial cells enhances selectively intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol.* 2005, 174: 7359-7367.
68. Hendricks D.A., Baradaran K., McIntosh K., Patterson J.L. Appearance of a soluble form of the G protein of respiratory syncytial virus in fluids of infected cells. *J Gen Virol.* 68 (1987) pp 1705-14.
69. Martinez, I., and J.A. Melero. Binding of human respiratory syncytial virus to cells: implication of sulfated cell surface proteoglycans. *J. Gen. Virol.* 2000; 81:2715–2722.
70. Bukreyev A., Yang Lijuan, Fricke Jens, Lily Cheng, Jerrold M. Ward, Brian R. Murphy, L.Collins Peter. The Secreted Form of Respiratory Syncytial Virus G Glycoprotein Helps the Virus Evade Antibody-Mediated Restriction of Replication by Acting as an Antigen decoy and through Effects on Fc Receptor-Bearing Leukocytes. *J Virol.* 2008. 82(24):12191-12204.
71. Graham B.S., Johnson T.R., Peebles R.S. Immune-mediated disease pathogenesis in respiratory syncytial virus infection. *Immunopharmacology.* 2000 48:237-47.
72. Hendricks D.A, Kenneth McIntosh, Jean L. Patterson. Further Characterization of the Soluble Form of the Glycoprotein of Respiratory Syncytial Virus. *J Virol* 1988. 62(7): 2228-2233.
73. Ralf Arnold, Brigitte Konig, Hermann Werchau, Wolfgang Koning. Respiratory syncytial virus deficient in soluble G protein induced an increased proinflammatory response in human lung epithelial cells. 2004. *Virology* 330: 384-397.
74. Hatori, K., A. Nagai, R. Heisel, J.K. Ryu, and S. U. Kim. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells. *J. Neurosci. Res.* 2002; 69: 418-426.

75. Nishimura M, Umehara H, Nakayama T, Yoneda O, Hieshima K, Kakizaki M, *et al.* Dual functions of fractalkine/CX3C ligand 1 in trafficking of perforin+/granzyme B+ cytotoxic effector lymphocytes that are defined by CX3CR1 expression. *J Immunol* 2002, 168:6173-6180.
76. Malhotra R, Ward M, Bright H, Priest R, Foster MR, Hurle M, Blair E, Bird M. Isolation and characterization of potential respiratory syncytial virus receptor(s) on epithelial cells. *Microbes Infect* 2003; 5:123-133.
77. Harris J, Werling D. Binding and entry of respiratory syncytial virus into host cells and initiation of the innate immune response. *Cell Microbiol* 2003; 5: 671-80.
78. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, *et al.* Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000, 1:398-401.
79. Groskreutz DJ, Monick MM, Powers LS, Yarovinsky TO, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory syncytial virus induces TLR3 protein and protein kinase R, leading to increased double stranded RNA responsiveness in airway epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 1733-40.
80. Reimers Kerstin, Buchholz Katja, Hermann Werchau. Respiratory syncytial virus M2-1 protein induces the activation of nuclear factor kappa B. *Virology*. 2005; 331:260-268.
81. Fuentes S, Tran KC, Luthra P, Teng MN, He B. Function of the respiratory syncytial virus small hydrophobic protein. *J. Virol* 2007; 81(15):8361–8366.
82. Tripp R.A., Deborah Moore, Les Jones, Wayne Sullender, Jorn Winter, Larry J. Anderson. Respiratory Syncytial Virus G and/or SH protein alters Th1 cytokines, natural killer cells, and neutrophils responding to pulmonary infection in BALB/c mice. *J Virol*. 1999. 73(9):7099-7107.
83. Gotoh, B., T. Komatsu, K. Takeuchi, and J. Yokoo. Paramyxovirus accessory proteins as interferon antagonist. *Microbiol. Immunol.* 2001; 45: 787-800.
84. Spann K. M., K. C. Tran, B. Chi, R.L., Rabin, and P.L. Collins. Suppression of the induction of alpha, beta and lamda interferons by the NS1 and NS2

proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages. *J. Virol.* 2004; 78: 4363-4369.

85. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, *et al.* Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349-55.

86. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633-7.

87. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: Management. *Thorax.* 2006; 61:535-544

88. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, *et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1618–1623.

89. Tirado Mendoza, Rocío Gabriela. Efecto de la persistencia del virus sincitial respiratorio en la expresión del gen de la interleucina 8. Tesis Doctorado. UNAM. Facultad de Medicina. 2006

90. Díaz Cadena, Tania. Detección de agentes virales como causa de infección respiratoria baja en niños menores de 36 meses. Tesis Especialidad. UNAM. Facultad de Medicina. 2009

91. Alpuche Lazcano, Sergio Paulo. Participación de SOCS3 en la regulación de Il-10 en un cultivo de macrófagos persistentemente infectados con el virus sincitial respiratorio. Tesis Licenciatura. UAM. 2009.

Sitios de Internet:

- a) (http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html).
- b) (http://sinais.salud.gob.mx/descargas/xls/m_006.xls).
- c) (<http://www.ictvdb.rothamsted.ac.uk/lctv/index.htm>).

- d) (http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html#Introduction).
- e) (<http://www.who.int/respiratory/es/>)