

**Revista del Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias**

Volumen
Volume **15**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

**Patogenia de las infecciones
respiratorias por virus**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Patogenia de las infecciones respiratorias por virus

Dora Patricia Rosete Olvera*
F. Javier Archundia Sánchez*
Carlos Cabello Gutiérrez*
Ma. Eugenia Manjarrez Zavala*

Palabras clave: Infecciones virales patogenia, infecciones respiratorias agudas, virus respiratorios, infección del tracto respiratorio, infecciones respiratorias locales y sistémicas.

Key words: Viral infections pathogeny, acute respiratory infection, respiratory viruses, respiratory tract infections, local and systemic respiratory infections.

RESUMEN

Las infecciones respiratorias son de las patologías más frecuentes, los virus causan más del 70% de los casos. La mayoría de los virus que originan infecciones respiratorias agudas generalmente montan infecciones locales (influenza A y B, sincitial respiratorio, parainfluenza y rinovirus) y algunos pueden causar infecciones sistémicas (sarampión, rubéola, entre otros).

Al igual que en otros microorganismos, la virulencia de un virus se encuentra bajo control poligenético, pero se asocia con diversas características que favorecen la replicación vírica y la lesión celular como: las características fisiológicas y genéticas del huésped que, están estrechamente relacionadas con la sensibilidad de la célula receptora, lo que es determinante para el tropismo del virus y

sus interacciones tempranas como la adherencia vírica o la liberación de su ácido nucleico en el interior de la célula.

Los antígenos víricos más importantes para inducir la respuesta inmune son los de la cubierta de proteínas, para los virus desnudos y para los envueltos en espigas de glicoproteína. Los virus que hacen infecciones sistémicas provocan una respuesta inmune completa, sin embargo, la mayoría de los virus que infectan al tracto respiratorio, causan infecciones locales por lo que la respuesta inmune generalmente es incompleta y de corta duración.

Muchos de los virus que causan infecciones respiratorias agudas de vías altas, también pueden llegar a vías inferiores donde, además de causar necrosis y muerte celular, también originan otros eventos patogénicos inflamatorios. Se han propuesto algunos mecanismos de cómo los virus podrían inducir sibilancias e hiperreactividad, como: producción de IgE específica, disminución de la actividad β adrenérgica, estimulación colinérgica, entre otros. De manera que, las manifestaciones clínicas producidas por virus son el resultado de una compleja serie de eventos, mucho de ellos desconocidos.

ABSTRACT

Acute respiratory infections are among the most frequent human pathologies and 70% of these infections are generated by viruses. Most of them cause acute respiratory infection (ARI) that are lo-

* Departamento de Investigación en Virología, INER.

Correspondencia:
Dra. Ma. Eugenia Manjarrez Zavala, Jefa del Departamento de Investigación en Virología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080.
Tel: 5666 45 39 extensión 123, fax (525) 665 47 48
E-mail: memz@diego.iner.gob.mx

Trabajo recibido: 09-X-2002; Aceptado: 03-XII-2002

cal (influenza, syncytial respiratory, parainfluenza, rhinovirus), but some are able to cause systemic infections (measles, rubella, herpes). As with other microorganisms, the virulence of a virus is under polygenic control, but it is also associated with several physiologic and genetic characteristics of the host, which support viral replication and cell damage. These, in turn, are also closely related with the sensitivity of the receptor cell, a factor that is critical to determine virus tropism and its early interactions such as viral adherence or the release of its nuclear acid inside the cell.

The most important viral antigens capable of inducing the immune response are capsid proteins for nude viruses and glycoprotein spikes for enveloped viruses. Systemic viral infections generate a complete immune response, however, most respiratory tract viruses cause local infections, and for this reason the immune response is short and incomplete. Several viruses cause ARI of the upper airways but they can reach the lower airways where, besides causing necrosis, they cause cell death and generate other inflammatory pathogenic events. Some of the mechanisms by which viruses introduce sibilance and hyper-reactivity have been proposed, and specific IgE production, decrease in β -adrenergic activity, cholinergic stimulation, among others have been implicated.

Thus, the clinical manifestations generated by viruses are the result of a complex array of events, many of them still unknown.

INTRODUCCIÓN

En México y en los demás países subdesarrollados, las infecciones respiratorias agudas (IRA) 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 de los extremos de la vida¹. Cada año ocasionan altas tasas de morbimortalidad y, dentro de las enfermedades infecciosas ocupan uno de los tres primeros lugares como causa de muerte en la población en general¹⁻³. Las IRA se presentan en todas las edades aunque su presencia y gravedad es mayor entre los menores de cinco y los mayores de 65 años²⁻⁴. Los síndromes son numerosos y la gravedad del cuadro clínico va a depender de varios factores como: la localización del padecimiento, la resistencia del individuo, la estación del año y el medio ambiente, el agente etiológico y su virulencia. En las IRA los virus son los agentes etiológicos más importantes²⁻⁷.

Los virus son partículas relativamente sencillas, sin los factores de virulencia que presentan otros microorganismos, sin embargo, son capaces de ocasionar daño y muerte celular que, se traducen en enfermedad. Ante esta realidad surgen varias preguntas ¿cómo es que los virus

pueden causar daño al hospedero? ¿qué eventos son los que se presentan? ¿qué factores del hospedero favorecen la infección vírica?

De acuerdo a la distribución anatómica las IRA pueden ser de vías respiratorias altas y en menor proporción de vías respiratorias bajas. Además de la clasificación por sitio anatómico, las IRA también se han clasificado con base en diferentes parámetros, uno muy utilizado es la ausencia o presencia de neumonía (Tabla I).

A pesar de que en México se han implementado programas y campañas para abatir la incidencia de las IRA, no se ha tenido el éxito deseado. Son numerosos los aspectos que se han contemplado en las campañas como la educación materna, diagnóstico, tratamientos, vacunación, etcétera. Consideramos que los temas que permitan conocer los mecanismos fisiopatogénicos que se presentan en las IRA, la etiología y el comportamiento de estos agentes etiológicos, pueden fortalecer dichos programas. En este trabajo hacemos la descripción de las estrategias y mecanismos que utilizan los virus para infectar y causar daño al aparato respiratorio.

Virus como agentes causales de IRA

Los virus son agentes infecciosos pequeños (de 17nm a 300nm) que contienen como genoma ARN o ADN, éste se encuentra encerrado en una cubierta proteínica, cápside, a estos virus se les conoce como desnudos. En los virus en los que la cápside está rodeada por una membrana lipídica se les conoce como virus envueltos, de la envoltura se proyectan espículas de glicoproteína. Toda la unidad infecciosa se denomina virión. Los antígenos de mayor importancia para inducir una respuesta inmune son las proteínas de la cápside para los virus desnudos y las glicoproteínas en los virus envueltos. Los virus se replican sólo en células vivas y el genoma del virus contiene la información necesaria para apropiarse y dirigir la maquinaria celular, de esta manera la célula sintetiza moléculas

Tabla I. Clasificación de las IRA.

Clasificación	Signos y síntomas
IRA sin neumonía	Tos, rinorrea, exudado purulento en faringe, fiebre, otalgia, otorrea, disfonía y odinofagia
IRA con neumonía leve	Además de lo anterior: taquipnea (menor de 2 meses más de 60X´, de 2 a 11 meses más de 50X´ y, de 1 a 4 años más de 40X´)
IRA con neumonía grave	Además de lo anterior: aumento de la dificultad respiratoria, tiraje, cianosis y en los menores de 2 meses hipotermia

IRA: Infecciones respiratorias agudas

Tabla II. Características de familias de virus respiratorios.

Familia	Genoma	Tamaño(nm)	Envoltura	Replicación	Virus
<i>Orthomixoviridae</i>	ARN(+) de CS segmentado	100	P	Núcleo y citoplasma	Influenza A, B, C
<i>Paramixoviridae</i>	ARN (-) de CS	150-200	P	Citoplasma	VSR, Parainfluenza 1 a 4
<i>Picornaviridae</i>	ARN (+) de CS	30	D	Citoplasma	Rinovirus, Coxsackievirus, Echovirus
<i>Coronaviridae</i>	ARN (+) de CS	60-220	P	Citoplasma	Coronavirus
<i>Adenoviridae</i>	ADN de CD	80-90	D	Núcleo	Adenovirus
<i>Reoviridae</i>	ARN segmentado de CD	70.80	D	Citoplasma	Reovirus
<i>Herpesviridae</i>	ADN lineal de CD	120-200	P	Núcleo	Herpes simple 1 y 2, CMV y Epstein Barr

CS: Cadena sencilla; CD: Cadena doble; P: Presente; D: Desnudo; nm: Nanómetros; VSR: virus sincitial respiratorio.

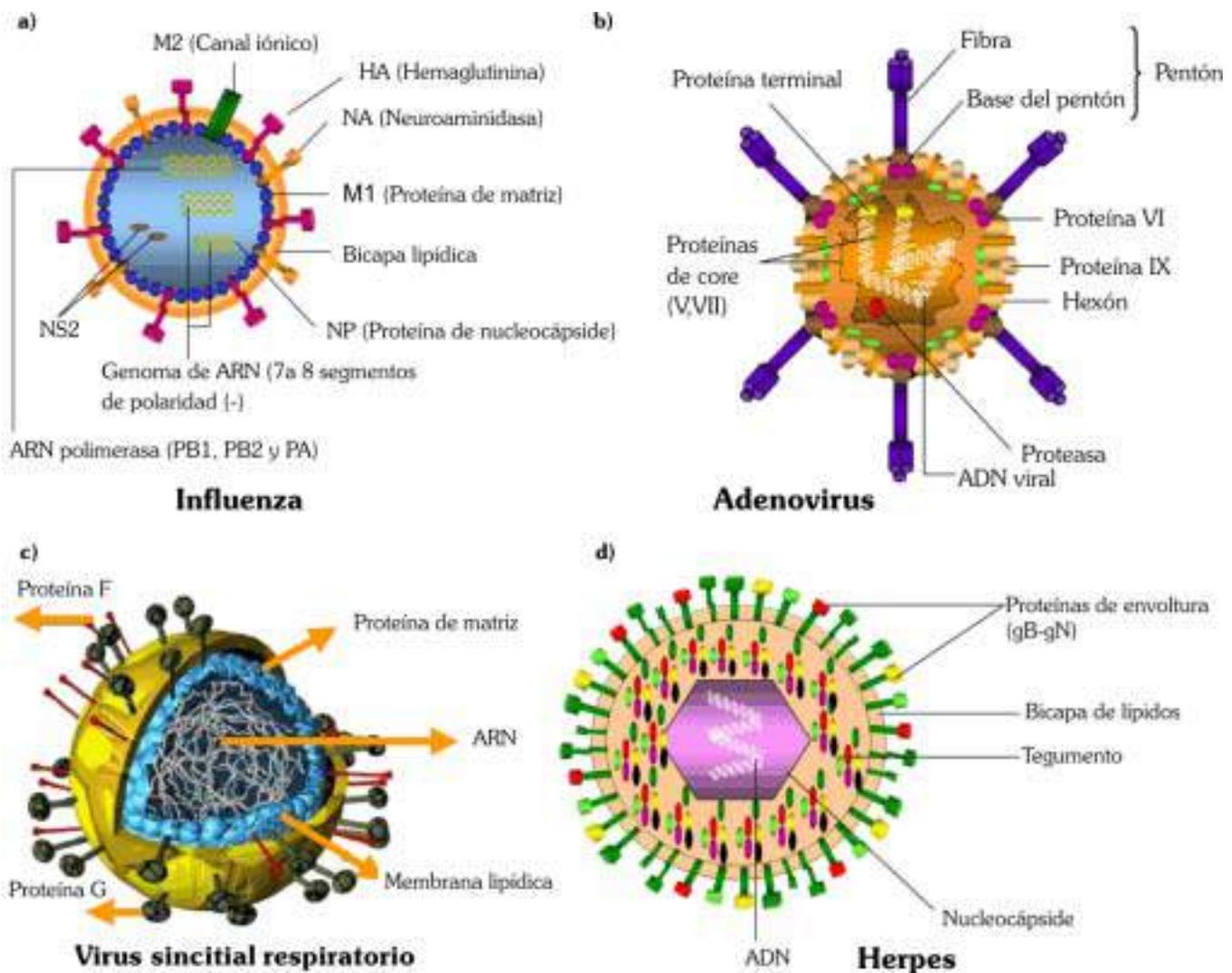


Figura 1. Representación esquemática de algunos virus que utilizan e infectan al aparato respiratorio: a) influenza A, generalmente causa infecciones locales, b) adenovirus, puede originar tanto infecciones locales como sistémicas, c) sincitial respiratorio, generalmente infecciones locales y algunas veces puede llegar a vías respiratorias bajas, d) herpes además de la vía respiratoria pueden infectar al organismo por otras vías y, la mayoría de las veces causan infección sistémica y algunas veces se restringen a un sitio.

especificadas por el virus que son necesarias para la producción de la progenie vírica⁵⁻⁷. Para salir de la célula e infectar a células vecinas, la mayoría de los virus que infectan al tracto respiratorio lisan a la célula, y el tejido afectado con frecuencia despierta una respuesta inflamatoria local que es un evento inicial de la respuesta inmune, pero también es responsable de muchos de los síntomas que se presentarán durante la enfermedad⁵.

Las infecciones respiratorias son originadas por numerosos virus que pertenecen a diferentes familias como: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpeviridae*, *Coronaviridae*, *Reoviridae*, entre otras. En la Tabla II se muestran algunas familias y las características generales de cada una y, en la Figura 1 se puede observar la representación esquemática de algunos virus.

INFECCIÓN VÍRICA EN VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las infecciones en vías respiratorias superiores (IRAs) por lo general, se presentan de forma aguda, incluyen nariz, faringe, laringe y tráquea (Figura 2). Los síndromes son numerosos y los agentes etiológicos que las causan también son muy variados y van desde algunos hongos y parásitos, a numerosas bacterias, pero se considera que los virus son los agentes principales y que originan más del 70% de las infecciones. Un virus puede ocasionar varios síndromes y un síndrome puede ser causado por diferentes virus. Son frecuentes en lactantes y niños pequeños y se incrementan conforme los niños tienen mayor contacto con otros pequeños, esto se da principalmente cuando comienzan a asistir a la escuela (preescolares y escolares). La incidencia en niños es de 4 a 8 episodios por año.

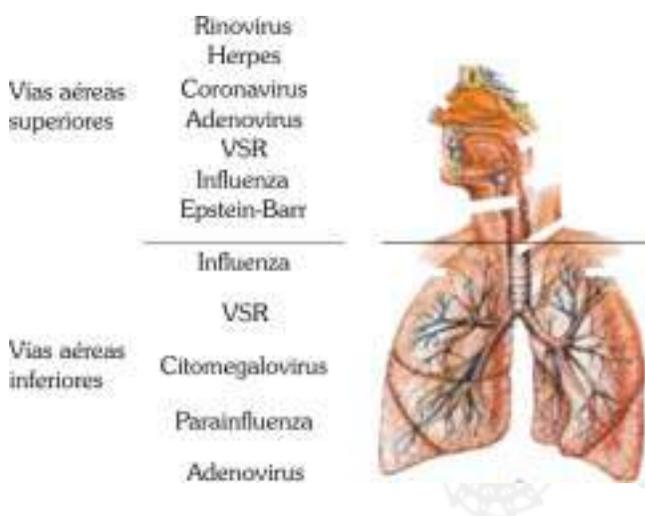


Figura 2. Distribución de los agentes virales en infecciones respiratorias. Algunos de los virus que infectan vías respiratorias altas, también pueden llegar a vías bajas causando problemas mucho más serios.

Cuando las IRA no son bien cuidadas o manejadas, puede haber complicaciones, una de las más frecuentes es la otitis media que varía de 15 a 25% en niños menores de un año y de 2 a 5% en niños de edad preescolar. Los adultos usualmente tienen de 4 a 5 infecciones respiratorias por año^{2,6}.

Las infecciones respiratorias primarias en los lactantes y niños pequeños, por lo general son ligeras y breves, principalmente laringitis, resfriados y rinitis que pueden ir acompañados con fiebre y a menudo bronquitis, sin embargo hay infecciones graves como la laringotraqueitis o crup. Este síndrome es causado principalmente por el virus de parainfluenza en especial por el tipo 1, seguido por los tipos 2 y 3. La época del año en la que el virus se ha aislado con mayor frecuencia es a finales de otoño y principios de invierno^{8,9}.

Otros virus como el virus sincitial respiratorio (VSR), influenza y en menor porcentaje el adenovirus, también pueden ocasionar crup. En la Figura 3 se muestran los síndromes más frecuentes y los virus involucrados.

INFECCIÓN EN VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES

Al igual que las IRA de vías altas, la mayoría de las infecciones en vías respiratorias inferiores (IRAI) son referidas por el sitio anatómico afectado (Figura 2). Un sólo sitio puede ser el involucrado, no obstante, la mayoría de las infecciones pueden involucrar a más de un sitio.

Las IRAi ocupan un porcentaje menor, pero también los infantes y niños son los más afectados, por lo general uno de cada ocho niños, puede sufrir una infección de vías inferiores, pero conforme aumenta la edad disminuye la frecuencia de estas infecciones. En adultos mayores la pro-

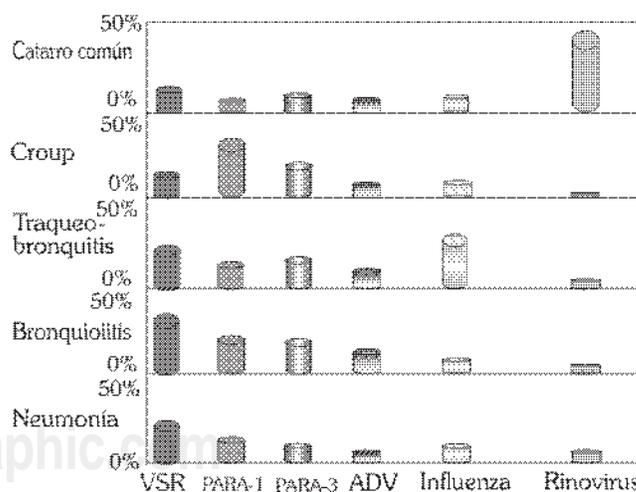


Figura 3. Frecuencia con la que un virus origina un síndrome respiratorio. Los virus pueden infectar el aparato respiratorio a diferentes niveles, la mayoría tiende a infectar y provocar enfermedad en alguna región específica.

porción nuevamente se incrementa, principalmente por neumonía, con altas tasas de mortalidad. La frecuencia de las IRAi en los adultos se ve favorecida por factores como: la edad del paciente, la estación del año, el agente infectante, además hay factores de riesgo que se han asociado fuertemente a estas infecciones como son los desordenes anatómicos, inmunológicos, metabólicos, etcétera. Por lo que son frecuentes en personas mayores de 65 años o inmunodeprimidas ya sea por enfermedad o por medicamentos. Además, esto también favorece que otros virus que no son comunes en el aparato respiratorio como herpes, citomegalovirus, varicela zoster, Eppstein-Barr y Hantavirus, puedan causar neumonía en estos pacientes^{6,10}.

Los dos síndromes principales de las IRAi son: bronquiolitis y neumonía.

A la bronquiolitis en niños lactantes y preescolares se le asocia principalmente con el VSR⁷⁻¹¹. Este virus presenta picos estacionales muy marcados, anualmente se presentan brotes en invierno y primavera. Otros virus capaces de causar bronquiolitis son parainfluenza 1, parainfluenza 3, adenovirus e influenza, aunque en menor proporción (Figura 3).

La neumonía viral en niños es muy común, dos de los virus causales más frecuentes son: VSR e influenza, pero hay otros virus que pueden ocasionar neumonía como el de parainfluenza 3 y los adenovirus^{7,8,12,13}.

El virus de parainfluenza tipo 3 puede causar neumonía sobre todo en infantes menores de seis meses de edad⁸ y en adultos sanos las reinfecciones por el parainfluenza son frecuentes, pero pocas veces se ha reportado neumonías graves, sin embargo, la frecuencia se incrementa en pacientes con VIH o inmunodeprimidos¹³. En general, estos virus son muy comunes, la mitad de niños se infecta durante el primer año de vida y el 95% presenta anticuerpos a los seis años de edad. A diferencia de los otros serotipos del virus de parainfluenza tipo 3, no tiene periodos estacionales marcados, pueden aislarse durante todo el año y en primavera puede ocasionar algunos brotes⁸.

Las neumonías en los niños debido a adenovirus son menos frecuentes que las causadas por el VSR y parainfluenza 3. Los serotipos de adenovirus más frecuentes son 2, 3, 4, 5, 7 y 21, que pueden ocasionar infecciones severas principalmente en infantes de 3 a 18 meses de edad con altos índices de mortalidad^{9,13,14}.

En adultos, los reclutas militares constituyen poblaciones muy sensibles a los adenovirus, desarrollando neumonía severa con altos índices de mortalidad, sobre todo los serotipos 4 y 7^{14,15}. En los meses de invierno los adenovirus pueden originar epidemias¹⁵.

La neumonía por el virus de influenza aunque puede afectar a niños, es más frecuente en adultos, principalmente mayores de 65 años. Se considera que son varios los factores que cooperan con el virus como enfermedades cardiopulmonares, renales, neurológicas, metabólicas, etcétera, ocasionando altas tasas de mortalidad. El virus de influenza al igual que el VSR presenta una incidencia

estacional muy marcada, los brotes son más frecuentes en invierno y primavera, pero la neumonía suele presentarse en mayor proporción en invierno^{16,17}.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN VIRAL

El progreso en el campo de la patogénesis de la infección por virus respiratorios en el humano se ha rezagado, ya que muchos de los conocimientos se han obtenidos en modelos animales y los resultados no siempre pueden extrapolarse, por lo tanto, los resultados se deben de interpretar con cuidado. Pero aún cuando muchos de los mecanismos implicados son desconocidos, se sabe que en una infección vírica al igual que las infecciones por otros agentes, las consecuencias y magnitud van a depender en mucho de factores tanto del agente como del huésped.

Patrones de infección

A pesar de la complejidad y diversidad de los virus y hospederos, hay patrones comunes en las infecciones naturales por virus, de manera que en general podemos mencionar: 1) infección aguda, es la infección rápida que se autolimita, 2) infecciones persistentes, son de periodos largos o prolongados, por ejemplo infecciones por adenovirus. Además, se presentan variaciones y combinaciones de estas dos formas¹³ (Figura 4).

Las infecciones agudas son las mejor entendidas y son características de muchos virus, entre ellos, los que infectan al tracto respiratorio. Son infecciones en las que hay una rápida producción de virus infeccioso seguida por una rápida resolución y eliminación de la infección por el hospedero. Ejemplos típicos de estas infecciones son las causadas por virus de influenza, rinovirus, parainfluenza, VSR, adenovirus, etcétera¹³. Son relativamente breves y en individuos sanos las células infectadas y las partículas infectantes son completamente eliminados en pocos días. Pueden presentarse sin síntomas, pero se producen partículas víricas. Para limitar la infección aguda es muy importante la respuesta innata: interferones, células asesinas naturales (NK) y células fagocíticas, posteriormente entra la respuesta adaptativa, anticuerpos y células T citotóxicas (Tc) y T cooperadoras (Th) que son importantes para la resolución final de la infección y para la prevención de futuras reinfecciones^{13,18}.

Para que se inicie una infección vírica hay características que son esenciales: virulencia y disponibilidad de suficientes virus, la susceptibilidad y permisibilidad de la célula receptora, y que el sistema de defensa antiviral local del huésped sea ineficiente o ausente. Estas condiciones también pueden determinar la severidad de la enfermedad¹³.

Los virus no presentan los factores de virulencia que se observan en otros microorganismos como pilis, flagelos, producción de toxinas pero son capaces de apoderarse de una célula y ser ellos los que dirijan la maquinaria, aunque para que esto suceda es importante el tropismo que, es la preferencia de los virus a infectar ciertos tipos de células y no otros. El tropismo puede ser determinado por la distribución de receptores (susceptibilidad) una vez den-

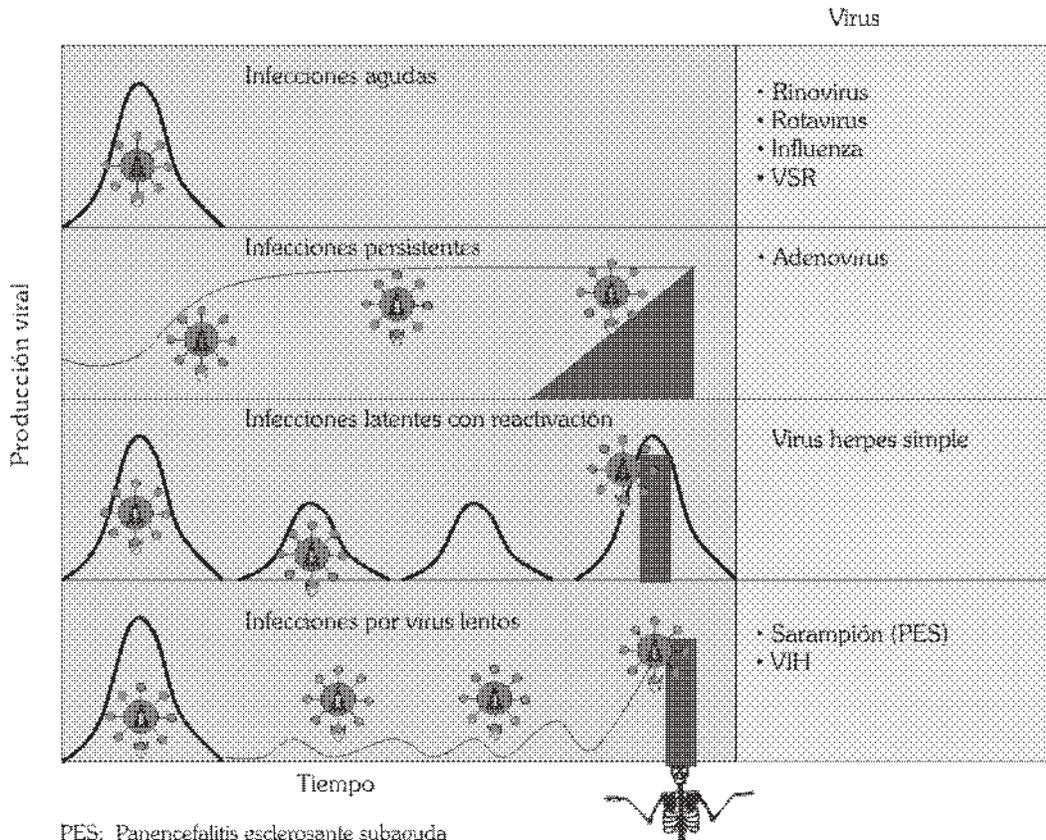


Figura 4. Representación esquemática de los diferentes patrones en que se puede presentar una infección por virus respiratorios. La mayoría de los virus que entran e infectan el aparato respiratorio originan infecciones agudas, sin embargo, otros además de este patrón de infección pueden establecer infecciones persistentes, latentes y lentas.

tro, los virus expresarán sus genes para completar la infección (permissibilidad)^{5,13}.

Estrategias de daño celular en la infección vírica

En la infección vírica las células son afectadas de diversa manera, pero podemos resumirlas en tres formas: con efecto citopático (ECP) y muerte, hiperplasia y pérdida del control de crecimiento (transformación), y sin cambio aparente.

Efecto citopático y virus que lo provocan

El efecto citopático se refiere a las alteraciones morfológicas de la célula infectada por virus y son numerosos. No todos los virus producen ECP, a los virus que lo producen se les llama virus citopáticos, estos virus destruyen y matan rápidamente a la célula que infectan, la mayoría de los virus respiratorios son citopáticos. Otros virus aunque producen activamente partículas infectantes, no causan la muerte inmediata de la célula, a ellos se les denominan virus no citopáticos; hay un tercer tipo de virus que infectan a la célula, pero no producen progenie y no matan a la célula, hasta tiempos posteriores, aunque pueden incrementar la síntesis de ADN y ARN, son virus moderados, algunos son causantes de tumores y cánceres^{5,13}.

Para la formación de ECP los virus inducen alteración a diferente nivel celular como:

- Efecto sobre la síntesis de macromoléculas celulares. Los virus de ADN inhiben tempranamente la síntesis del ADN celular, pero no la síntesis de ARN y proteínas, hasta períodos tardíos. En cambio, los virus de ARN inhiben la síntesis de ARN y de proteínas desde períodos tempranos
- Alteración de lisosomas. Los virus alteran la permeabilidad de los lisosomas, esta alteración puede ser reversible o irreversible según el virus infectante.
- Alteración de la membrana celular. Los virus pueden incorporar subunidades víricas en la membrana celular, generalmente glicoproteínas como los orthomyxovirus. Otros virus inducen la fusión de membranas formando lo que se conoce como células multinucleadas o sincitios. Los virus inducen la fusión celular para poder pasar de una célula a otra sin exponerse al medio extracelular donde pueden ser destruidos por la respuesta inmune. Otros virus para salir e infectar a otras células, lisan rápidamente a las células. Las alteraciones de membrana tienen como consecuencia la alteración de la forma y función
- Infección abortiva, es la síntesis vírica incompleta. También estas infecciones pueden inducir efecto citopático, por ejemplo el virus de influenza puede inducir la síntesis de antígenos víricos y lesionar a la célula, aun cuando no se lleguen a formar los viriones completos.

Tabla III. Tipos de efecto citopático.

Efecto citopático	Características	Virus
Cuerpos de inclusión	Son masas intracelulares de material nuevo como acumulaciones de viriones o componentes víricos, pueden estar en: núcleo en citoplasma o en ambos	Adenovirus Sarampión
Sincitios	Fusión de membranas	VSR, parotiditis, sarampión
Aberraciones cromosómicas	Rupturas o constricciones	Rubéola, sarampión en leucocitos periféricos, parotiditis
Transformación celular	Por varios efectos como: Estimulación de síntesis de ADN celular, alteraciones de superficie celular, aberraciones cromosómicas, alteración de las propiedades de crecimiento, etcétera	Adenovirus, Epstein-Barr, papiloma

VSR: Virus sincitial respiratorio

Hiperplasia y/o pérdida del control del crecimiento

Muchos virus pueden ocasionar hiperplasia celular que generalmente conduce a la muerte celular.

- La pérdida continua del control de crecimiento conduce a la transformación de las células infectadas. La transformación puede tener varios efectos sobre las células como se muestra en la Tabla III
Hay algunos virus que no producen cambios aparentes en las células que infectan, o bien, generan ECP inespecífico

En la Tabla III se mencionan algunos ECP y los virus que los provocan.

Tipos de infección

Los virus pueden dar lugar a diferentes tipos de infecciones: localizada, sistémica y subclínica^{5,12}.

La mayoría de los virus respiratorios hacen infecciones localizadas, se limitan al sitio de entrada, el epitelio respiratorio, en donde se replican y se diseminan sólo a las células vecinas, tienen tiempos de incubación breves, generalmente no hacen viremia y los mecanismos de defensa innatos son de importancia. Otros virus entran por vía respiratoria, donde tienen la replicación primaria, provocando inicialmente síntomas respiratorios y se diseminan generalmente por vía hemática o linfática a otros órganos donde se replican nuevamente y pueden o no regresar al aparato respiratorio, tienen tiempos de incubación prolongados, hacen viremia e inducen una respuesta inmune completa, la respuesta inmune adaptativa es importante. Ejemplos de virus que infectan localmente son: influenza, rinovirus, VSR y coronavirus y de los que hacen infecciones sistémicas son: sarampión, parotiditis, rubéola, Epstein-Barr y citomegalovirus. Las infecciones subclínicas, sin enfermedad evidente, son más frecuentes

de lo que se creía y tienen importancia epidemiológica por representar una fuente de diseminación¹³.

Mecanismos de patogénesis

Aunque cada virus utiliza sus propias estrategias, algunas son muy comunes entre ellos.

I. Infecciones respiratorias agudas de vías altas

- Su éxito radica primariamente en la capacidad de adherencia, los virus deben de evadir la inmunidad innata del organismo como los mecanismos mucociliares, las células fagocíticas y NK^{18,19}, a las que destruyen o utilizan. Para la adherencia, los virus requieren que la célula exprese en su superficie un receptor que es específico para cada tipo de virus. En la Tabla IV se mencionan algunos ejemplos de moléculas receptoras utilizadas para la adherencia vírica^{5,7,9,11,13,14,17-23}
- La mayoría de los virus que ocasionan IRA, tienen períodos de incubación breves
- Generalmente los virus que originan IRA no causan viremia
- Como resultado de los puntos anteriores la inmunidad tiende a ser de duración breve
- Evasión de la respuesta inmune. Las estrategias que utilizan los virus para evadir la respuesta inmune son muy variadas, desde la variación antigénica hasta el bloqueo de la inflamación y apoptosis. En la Tabla V se muestran algunos de los mecanismos más conocidos
- Asociación con otros microorganismos. No se conoce mucho a cerca de esto, pero se han observado algunos eventos que lo sugieren, por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* produce una proteasa que puede activar la hemaglutinina del virus de influenza, y con ello incrementa la virulencia del virus

En la Figura 5 se esquematiza las fases de una infección vírica

II. Infecciones respiratorias agudas de vías inferiores

Muchos de los virus que causan IRAs pueden llegar a vías inferiores, además de causar necrosis y muerte celular, también originan otros hechos patogénicos inflamatorios como sibilancias e hiperreactividad de vías respiratorias. Los mecanismos no se conocen del todo, pero se han logrado grandes avances en estudios de las infecciones víricas con relación a enfermedades crónicas como el asma y bronquitis crónica y se han propuesto algunos mecanismos:

1) Producción de IgE específica

Welliver en varios estudios en niños con infecciones respiratorias con VSR, encontró que los niveles de IgE específica para este virus estaban incrementados en células epiteliales y secreciones nasofaríngeas, asociando este hecho con las sibilancias y la obstrucción de vías respiratorias. Además, observó una correlación entre concentraciones altas de histamina en secreciones y disminución de la presión parcial de oxígeno (hipoxia). Con el virus de parainfluenza observó un comportamiento similar²⁴⁻²⁷. Por lo anterior y con base en diversos trabajos que se han realizado, por el momento se puede postular que durante la infección por VSR se estimula la producción de anticuerpos IgE específicos que, causan

Tabla IV. Mecanismos de adherencia.

Virus	Mecanismo de adherencia
Reovirus Coxsackievirus Echovirus	Unión de la proteína de cápside a receptores específicos que son moléculas de tipos ICAM-1 presentes en la célula. $\alpha_2\beta_1$ integrina; $\alpha v\beta 3$ integrina y otros como ICAM-1
Influenza	La glicoproteína de superficie hemaglutinina se une a residuos de ácido siálico
Rinovirus	Se sabe que algunos se unen a una lipoproteína de baja densidad, otros se unen a residuos de ácido siálico
Sarampión	La glicoproteína del virus se une a moléculas de CD46 que son importantes en la regulación del complemento. Son de distribución amplia
Coronavirus	Son variados, algunos se unen a la proteasa aminopeptidasa N, otros al ácido siálico y, de otros se desconoce

ICAM-1: Moléculas de adherencia intercelular expresada en una amplia variedad de células.

Tabla V. Mecanismos de evasión de la respuesta inmune utilizados por virus respiratorios.

Estrategia	Virus que la utilizan
Variación antigénica	Influenza por mutación y recombinación, modifica sus proteínas, principalmente la HA y NA que son las de superficie. Rinovirus. Existen más de 160 serotipos y los anticuerpos que los neutralizan deben de ser específicos para cada serotipo
Interferencia con el procesamiento del antígeno	Adenovirus Herpes simple-1 Epstein-Barr CMV
Bloqueo de citocinas	Epstein-Barr Adenovirus Viruela
Inhibición del complemento	Herpes
Inhibición de apoptosis	Epstein-Barr Adenovirus Papiloma

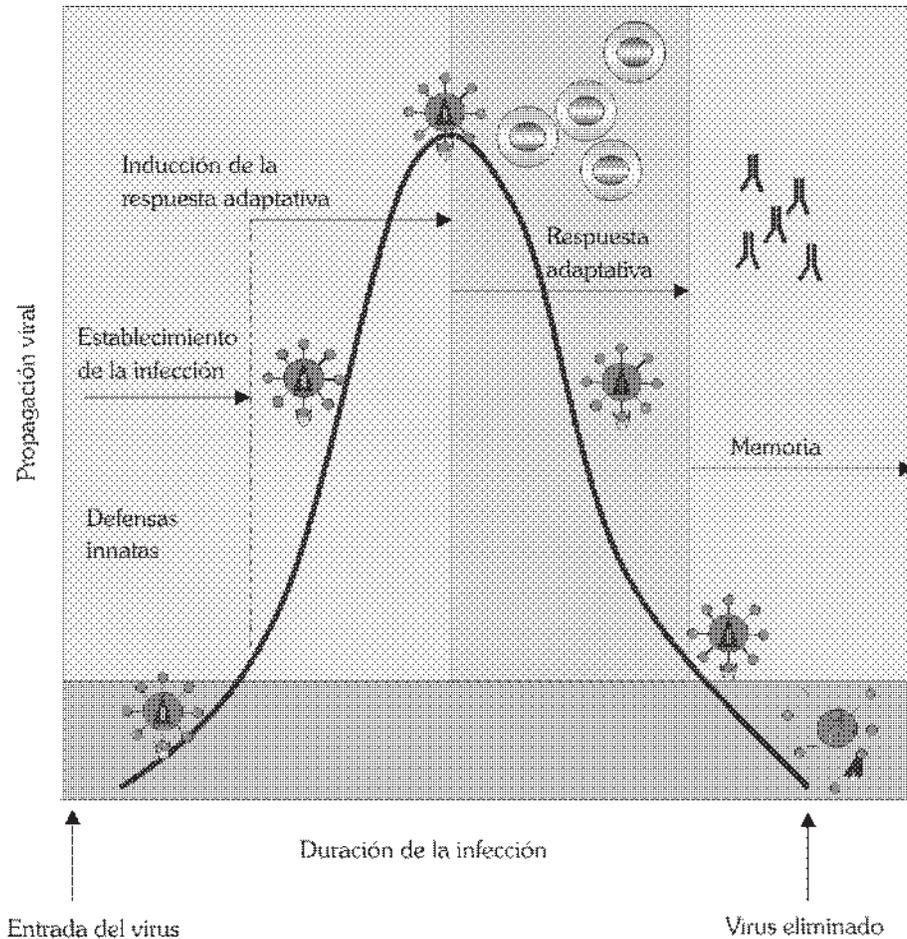


Figura 5. Fases de una infección por virus. Cuando los virus entran al organismo y realizan las primeras replications, la respuesta inmune innata es la encargada de resolver la infección, si no lo logra entrarán los mecanismos de las respuestas inmune adquirida que, son más eficientes para terminar la infección y además, se genera una inmunidad de memoria que para muchos de los virus es muy efectiva y de larga duración, principalmente para los virus que realizan infecciones sistémicas como sarampión.

la sensibilización de las células cebadas. Al ocurrir una subsecuente infección, el VSR interactúa con los anticuerpos IgE específicos y activa la liberación de los mediadores de las células cebadas, con el eventual desarrollo de hiperreactividad y obstrucción de las vías respiratorias^{27,28}.

2) Disminución de la actividad β -adrenérgica inducida por virus

Los receptores β -adrenérgicos están localizados en el músculo liso de las vías respiratorias y en las membranas de las células polimorfonucleares, los cuales están regulados por el sistema nervioso autónomo. La estimulación con agonistas β -adrenérgicos relajan el músculo liso de las vías respiratorias, inhiben la liberación de mediadores y disminuyen la respuesta inflamatoria²⁶⁻³⁰.

Szentivanyi³¹ propone que la disminución β -adrenérgica es una característica del asma en todas sus variedades. También sugiere que durante una enfermedad respiratoria de tipo vírico hay disminución en la sensibilidad β -adrenérgica intensificación de la hiperreactividad y de la obstrucción de las vías respiratorias^{24,29}. Busse demostró que leucocitos de individuos con asma durante una infección respiratoria vírica y después de incubarlos con rinovirus e influenza, sufren una disminu-

ción de la actividad β -adrenérgica y más aún durante una exacerbación, lo que hace sugerir que el VSR utilice el mismo mecanismo para provocar asma²⁵.

Otros estudios en cobayos y ratas sugieren que en la infección por virus, puede disminuir la regulación β -adrenérgica aumentando la liberación de mediadores por granulocitos, lo que va a acentuar la inflamación, sin embargo en el humano no ha sido demostrado^{23,26,32-34}.

3) Estimulación colinérgica

Está dada por las fibras periféricas del sistema nervioso autónomo que, van a sintetizar y liberar acetilcolina, se les denominan fibras colinérgicas y actúan mediante la liberación de dicha sustancia. El resultado de la estimulación colinérgica es la constricción del músculo liso de las vías respiratorias, incrementar la respuesta inflamatoria por leucocitos y la liberación de mediadores²³.

En el asma se ha encontrado un incremento colinérgico del reflejo broncoespásmico³³.

La generación colinérgica excesiva originada por la estimulación del nervio vago, puede ser uno de los mecanismos utilizados por algunos virus como el VSR, para inducir hiperreactividad bronquial³⁴.

Las fibras del nervio vago se distribuyen por las vías respiratorias (faringe, laringe y tráquea). Durante la infección por virus respiratorios hay inflamación en las vías respiratorias y sensibilización de las fibras sensitivas del músculo liso, lo que promueve el broncoespasmo²⁹.

Buckner, trabajando con cobayos infectados con virus y sin infectar, demostró que en los animales infectados la estimulación eléctrica del nervio vago produce una mayor sensibilidad de las vías respiratorias a la histamina, lo que sugiere que las infecciones virales sensibilizan la rama aferente del arco reflejo y también aumentan la actividad vagal eferente^{23,25,26}.

Además, en el humano y en animales de laboratorio se ha demostrado que las infecciones respiratorias por virus incrementan la actividad colinérgica y con ello, la disminución o disfunción de la afinidad de los receptores M2 muscarínicos, lo que conduce a un incremento en la hiperreactividad y broncoconstricción de las vías respiratorias^{23,26,34}. Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático³². Se han propuesto varios mecanismos por medio de los cuales las infecciones víricas pueden causar disfunción del receptor M2, entre ellas, la actividad de la neuraminidasa vírica que divide los residuos del ácido siálico disminuyendo su afinidad y el daño celular mediado por las células inflamatorias, o bien, por mecanismos independientes de los receptores M2, que pueden contribuir con la generación colinérgica excesiva por medio de la liberación de gran cantidad de sustancias como histamina, tromboxanos, serotonina, entre otros^{23,34,35}.

4) Daño epitelial

El daño a las células epiteliales de las vías respiratorias es una característica importante en el asma y en las infecciones por virus. En las infecciones víricas el epitelio respiratorio funciona como una barrera protectora y produce sustancias que modulan la sensibilidad y el tono muscular. La destrucción de la barrera protectora del epitelio aumenta la exposición de las terminaciones nerviosas sensitivas y receptores que se encuentran en la membrana basal, permitiendo la penetración de irritantes o alérgenos y la probabilidad de que se liberen mediadores inflamatorios^{23,26,35}.

El daño epitelial puede ser resultado directo del efecto citopático del virus, o bien, puede ser causado por una respuesta inflamatoria secundaria que da como resultado la alteración de la actividad de algunas sustancias como neuropéptidos, factor relajante del epitelio u otros metabolitos³⁵.

5) Células inflamatorias

Estudios en animales y humanos indican que las infecciones víricas, pueden reclutar células inflamatorias como eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos, macrófagos, células cebadas, linfocitos T y estimular sus funciones bio-

lógicas, al ser activadas liberan mediadores, citocinas u otros compuestos que incrementan la respuesta inflamatoria^{23,26,36}.

a) *Neutrófilos*. Liberan una serie de metabolitos de oxígeno que son tóxicos y dañan el tejido de las vías respiratorias, provocando descamación, inflamación, obstrucción e hiperreactividad. En las infecciones respiratorias por virus, los neutrófilos son activados y reclutados en las vías respiratorias y probablemente generan metabolitos de oxígeno u otros metabolitos inflamatorios o citocinas que causan daño y una reacción de hiperreactividad tardía³⁶. Se les ha encontrado en concentraciones altas, en secreciones bronquiales de niños con infección por VSR, virus de parainfluenza y también en biopsias nasales de sujetos con infección con rinovirus.

b) *Eosinófilos*. La inflamación eosinofílica es una característica del asma y, en las infecciones respiratorias por virus puede ser la responsable de las sibilancias. Los eosinófilos liberan mediadores como leucotrienos (LTC₄), factor activador de plaquetas (PAF), proteína básica principal y la proteína catiónica eosinofílica. Cuando los eosinófilos son activados por virus se reclutan en las vías respiratorias causando daño y provocando una reacción de hiperreactividad tardía³⁶. Trabajos *in vitro* con el VSR han demostrado que en el humano, el virus activa a los eosinófilos^{36,37}.

c) *Basófilos*. Durante la infección de las vías respiratorias por virus, se ha sugerido que los basófilos pueden ser responsables de las sibilancias y causar obstrucción e hiperreactividad de las vías, así como favorecer la exacerbación de asma^{23,26,36}. Estudios *in vitro* con basófilos de pacientes asmáticos infectados con virus, han mostrado que varios virus, entre ellos el VSR, adenovirus, influenza A, parainfluenza, y rinovirus inducen un aumento en la liberación de histamina que ocurre cuando hay una estimulación por anticuerpos IgE en la fase aguda, comparada con la fase de convalecencia^{23,29,34}.

Busse demostró que en individuos con asma, la cantidad de histamina liberada por los basófilos está directamente asociada con el grado de sensibilidad de las vías respiratorias y sugiere que la hiperreactividad que se presenta en vías respiratorias por una infección vírica, también se puede deber en parte a la liberación de histamina por las células basófilas o por la generación de otros productos inducidos por el virus como el interferón (IFN). Sin embargo, se desconocen los mecanismos de activación de los basófilos. Pocos basófilos pueden estar en contacto con virus en el tracto respiratorio superior y la propagación sistémica de virus no se ha demostrado, o es poco frecuente, por lo que se ha propuesto que otros mediadores liberados localmente por el aparato respiratorio superior podrían estar involucrados en su activación²⁶.

- d) *Células cebadas*. Poseen receptores con alta afinidad por la IgE y participan en reacciones de hipersensibilidad, liberan histamina y leucotrienos, ambos se incrementan en secreciones respiratorias de lactantes con sibilancias de origen vírico^{34,36}.
- e) *Macrófagos*. Los macrófagos alveolares abundan en las vías respiratorias y constituyen una de las primeras líneas de defensa celular contra las infecciones respiratorias por virus. Los mecanismos de la actividad antiviral de los macrófagos podrían presentarse durante la replicación vírica en ellos, por estimular la liberación de interferones o de otras citocinas, por ejemplo, se ha observado que la infección de macrófagos alveolares por VSR, provoca un incremento de la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como de las interleucinas IL-8 e IL-6. También se ha observado que los macrófagos expresan niveles altos de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula que es receptor específico para algunos virus^{26,34,36}.
- f) *Monocitos*. También expresan altos niveles de ICAM-1. Cuando los monocitos humanos son infectados por virus se activan, producen y liberan IFN- α , IFN- β , IL-1 β , IL-6 y TNF- α en lavados nasales. La producción de estas citocinas (con la excepción de IFN- β) potencializa la producción del factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF). Por otro lado, la liberación de IFN- α , IFN- β y el TNF- α se presenta en respuesta tanto a virus inactivado con luz ultravioleta como con virus activo. El incremento de IFN- α induce exacerbaciones de asma, o bien, puede tener un efecto protector cuando inhibe la producción de IL-4 e IL-5 por células T CD4 humanas, asociadas a procesos inflamatorios. También se ha reportado que monocitos humanos infectados *in vitro* con el VSR, producen IL-10, citocina antiinflamatoria que inhibe la producción de IL-4 e IL-5³⁴.
- g) *Linfocitos*. Los linfocitos T desempeñan una función importante en la patogenia de numerosas enfermedades, entre ellas el asma. Actúan como inmunoreguladores y producen citocinas. Por los patrones de secreción de citocinas, las células T cooperadoras (Th) se clasifican en dos tipos: las células Th1 secretan IL-2, IF- γ y linfotóxina, mientras que las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, y IL-10. La respuesta asmática está mediada por citocinas de Th2, en particular las relacionadas con la producción de IgE y la activación de eosinófilos y células cebadas. La respuesta Th1 se asocia con la inmunidad antiviral. La proteína G del VSR estimula la respuesta tipo Th2 y esto explicaría la sintomatología de las vías respiratorias inferiores causadas por este virus^{34,36} y la asociación del virus con enfermedades como el asma. Sin embargo, hay estudios con células mononucleares de sangre periférica infectadas con VSR, cuyos resultados han creado dudas sobre el patrón de citocina que el virus estimula. Algunos sugieren que el virus puede inducir una respuesta de citocinas

Th1, otros afirman que son del tipo Th2, o bien, hay autores que mencionan que ambas. La variación en los resultados que se han reportado se puede deber a las diferentes proteínas víricas que pueden inducir respuestas también diferentes, la cepa del virus y la vía en la que sea procesado y presentado el antígeno, pero ya sea un tipo u el otro, ambas pueden explicar las exacerbaciones del asma inducida por el virus: el IFN- γ citocina importante del tipo Th1 puede contribuir a las exacerbaciones al incrementar la liberación de histamina por las células cebadas y basófilos, mientras que la producción incrementada de IL-4 e IL-5 amplifica la respuesta inflamatoria³⁴.

6) Estimulación de mediadores químicos

En las secreciones nasofaríngeas y en el plasma de individuos infectados, se han encontrado concentraciones elevadas de mediadores inflamatorios y se les ha asociado de manera importante con episodios de sibilancias e hiperreactividad de vías respiratorias, también son considerados como causantes o desencadenantes de asma^{23,29,35,36}.

Se ha propuesto que los virus respiratorios promueven la liberación de mediadores inflamatorios directamente o, a través de sustancias secretadas por células activadas por los virus, y como consecuencia hay una fuerte respuesta inflamatoria, obstrucción de las vías respiratorias y exacerbación de asma. Son varios los mediadores que se han reportado durante las infecciones, lo que hace suponer que en una infección puedan interactuar más de uno. Entre los más reportados se encuentran los siguientes:

- a) *Histamina*. Es un mediador químico, liberado por varias células como basófilos, leucocitos, células cebadas, etcétera. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado concentraciones altas de histamina en secreciones nasofaríngeas y en el plasma de individuos infectados tanto por el VSR como por otros virus respiratorios. La respuesta a la secreción de este mediador es la inflamación y obstrucción de las vías respiratorias. Sin embargo, el éxito terapéutico con antihistamínicos en pacientes con asma no ha sido confirmado³⁶ por lo que varios autores han cuestionado el efecto de la histamina.
- b) *Leucotrienos*. Constituyen un grupo de mediadores inflamatorios lipídicos derivados del ácido araquidónico a través de la vía de la enzima 5-lipoxigenasa. Los leucotrienos son liberados por las células inflamatorias primarias que participan en la inflamación, así como por las células endoteliales y epiteliales de las vías respiratorias. Son broncoconstrictores muy potentes que afectan tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores. También se ha demostrado que aumentan la permeabilidad vascular y la producción de moco^{23,36}, y algunas evidencias indican que los leucotrienos desempeñan un papel importante en el origen de las sibilancias³⁶.

Virus respiratorios como VSR, parainfluenza 3 e influenza A, inducen la liberación de leucotrienos que se pueden detectar en las secreciones nasofaríngeas. En lactantes con infección con VSR se han encontrado concentraciones elevadas, principalmente en los que tienen sibilancias³⁶.

- c) *Productos de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico*. Los productos de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico incluyen a las prostanglandinas y tromboxano. Son broncoconstrictores potentes y se ha demostrado un aumento en las concentraciones del metabolito primario de la prostaglandina del tipo 2a en células plasmáticas de lactantes con bronquiolitis por VSR y más aún en aquéllos con sibilancias recurrentes. También se ha reportado que la prostanglandina del tipo E2 tiene un efecto inhibitorio que podría proteger a las vías respiratorias de un efecto broncoconstrictor. Se sugiere que el daño vírico del epitelio puede dar como resultado la pérdida de estas prostanglandinas protectoras. También se ha comprobado que los complejos de VSR-anticuerpo, causan un aumento en la liberación de tromboxano, por neutrófilos³⁶.
- d) *Factor activador de plaquetas*. Induce una respuesta inflamatoria, estimula la producción de moco en las vías respiratorias, altera la depuración mucociliar y aumenta la permeabilidad microvascular pulmonar. Es liberado por macrófagos, eosinófilos y neutrófilos. Estudios *in vitro* con fagocitos mononucleares han demostrado que al momento de la replicación del VSR, estimula la síntesis del factor activador de plaquetas. De estos resultados se ha sugerido que este factor puede tener un papel importante en la respuesta inflamatoria provocada por el VSR^{34,36}.
- e) *Complemento*. Las anafilotoxinas (C3a y C5a) del complemento inducen la liberación de histamina, prostanglandinas y leucotrienos, favoreciendo la broncoconstricción. C5a es un factor quimiotáctico para diversas células inflamatorias. C5a y C3a se han encontrado en concentraciones altas en las vías respiratorias superiores durante la infección por el virus de influenza A y también se ha comprobado que células infectadas por VSR activan el complemento^{36,37,39}.
- f) *Cininas*. Son péptidos vasoactivos potentes que se forman en los tejidos o fluidos y que pueden estar involucrados en la patogénesis de enfermedades como el asma por su acción inflamatoria y broncoconstrictora. Son un potente estímulo para las fibras C y por lo tanto del reflejo axónico^{34,36}. En los nervios sensitivos no mielinizados de las vías respiratorias se encuentra la sustancia P, neuropéptido potente del grupo de las taquicininas que al ser liberada por reflejo axónico local, potencializa la neurotransmisión colinérgica³⁴⁻⁴⁰. Se ha descrito una amplia variedad de efectos proinflamatorios de la sustancia P como: regulación de la secreción de la glándula submucosa y aumento en

la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos, así como el aumento en la permeabilidad vascular, constricción del músculo liso, estimulación de la degranulación de las células cebadas y la adhesión eosinofílica y neutrofilica al endotelio vascular, entre otras^{26,34-37}.

Además, estudios con animales de laboratorio han sugerido que, la modulación del catabolismo de la sustancia P puede ser un mecanismo por medio del cual los virus inducen exacerbaciones de asma. La infección de cobayos con el virus de parainfluenza 1 ha mostrado un incremento en la sustancia P, lo que induce contracción del músculo liso de las vías respiratorias. En ratas se ha observado una amplificación de la sustancia P con inducción del incremento en flujo sanguíneo de las vías respiratorias. Cambios similares ocurren en humanos, sin embargo, aún se tienen que realizar estudios que lo confirmen^{25,26,34-38}. La enzima endopeptidasa neutral es responsable del catabolismo de la sustancia P, y el efecto en el músculo liso parece estar mediado por la disminución de la actividad de la enzima. Se ha sugerido que la destrucción del epitelio de las vías respiratorias por una infección vírica, expone a las fibras C no mielinizadas del nervio aferente disparando la liberación de mediadores y neuropéptidos sensitivos (sustancia P); además, el mismo daño epitelial reduce la acción de la enzima degradadora de la sustancia P dando como resultado un aumento en la respuesta contráctil, hipersensibilidad y broncoconstricción de las vías respiratorias^{24,26,36,37}.

- g) *Óxido nítrico*. Tiene como función ser mediador, derivado del epitelio involucrado en el asma. Se le atribuyen varios efectos como: antiviral, incrementar el flujo sanguíneo bronquial, infiltración eosinofílica, daño epitelial, potente vasodilatador, inhibir la proliferación de las células Th1 por cambio de fenotipo a Th2 y, en pacientes con asma se ha observado que después de una infección experimental con rinovirus, hay incremento en los niveles de NO exhalado^{34,41}.
- h) *Citocinas*. Son proteínas pequeñas que actúan de forma general en los procesos celulares de diferenciación, activación y defensa inmunológica. Son secretadas por todas las células como consecuencia de la interacción con agentes infecciosos y por acciones mecánicas (estrés celular). Interactúan a través de una red compleja en las respuestas inmune e inflamatoria, existe una gran variedad de citocinas y continuamente son identificadas otras más⁴²⁻⁴⁴. Existen citocinas que tienen propiedades quimiotácticas por lo que se les denomina quimiocinas y en general son de 8 a 10kDa. Todas ellas comparten entre el 20 y el 70% de homología en su secuencia de aminoácidos⁴²⁻⁴⁵. Tomando en cuenta la posición relativa de sus residuos de cisteína se han subdivididos en cuatro familias^{45,46}. Dos han sido ampliamente estudiadas: quimiocinas α y β , contienen cuatro residuos de cisteína, forman la familia más grande y, hay dos quimiocinas que no se encuentran en esta clasificación

que son la linfotactina y la fractalina⁴⁶. Dentro de las α se encuentran las que son quimiotácticas para linfocitos⁴⁷. Las quimiocinas β atraen monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos con selectividad variable. Estructuralmente las β quimiocinas pueden dividirse en dos grupos, las que son atrayentes de monocitos e incluyen cinco tipos (MCP1 a MCP5) y el otro grupo incluye a todas las restantes⁴⁸.

En los procesos infecciosos virales se ha descrito la participación de diversas quimiocinas como moléculas características del proceso patológico de la infección, por lo que se ha establecido que las quimiocinas son directamente responsables de los procesos inflamatorios que se presentan en las infecciones respiratorias virales⁴⁹.

Entre los virus que inducen la liberación de quimiocinas se puede mencionar a: VSR, rinovirus, influenza y parainfluenza 3. Se ha observado que el VSR en líneas celulares aumenta la producción de IL-6, IL-8, RANTES, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1a), GM-CSF y la IL-11⁴²⁻⁴⁸.

La IL-8 es una quimiocina que promueve el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos, responsables en parte del proceso inflamatorio. Estudios con expectoración sugieren un papel importante de esta quimiocina en las exacerbaciones de asma⁴⁵.

RANTES es una quimiocina potente para eosinófilos e induce la exocitosis de la proteína catiónica eosinófila. También es quimotáctica para basófilos y células T CD4⁴³.

MIP-1 α es menos potente que RANTES como quimotáctico de eosinófilos, pero es mediador importante en la respuesta inflamatoria durante una infección por virus, ya que estimula la liberación de histamina en basófilos y células cebadas. Por sus propiedades se sugiere que pueden ser mediadores importantes durante exacerbaciones de asma inducida por infecciones víricas. En niños, se les ha encontrado en concentraciones altas en secreciones nasales durante exacerbaciones de asma asociadas con infección provocada por VSR y rinovirus⁴³⁻⁴⁶.

Actualmente, se ha demostrado que la infección por rinovirus promueve la infiltración de neutrófilos y la producción intranasal de citocinas y quimiocinas como IL-1, IL-8, IL6, TNF- α , RANTES y GM-CSF, las cuales alcanzan su máxima producción durante la replicación del virus²⁸⁻⁴².

También se ha determinado que en cultivos primarios y en líneas celulares de epitelio respiratorio humano, los virus respiratorios incrementan los niveles de quimiocinas⁴².

La eotaxina es otra quimiocina, también con actividad quimotáctica para eosinófilos y se le atribuyen otras funciones como migración trasendoepitelial, liberación de oxígeno reactivo, movilización de iones Ca⁺, polimerización de actina y también es quimotáctica para basófilos y linfocitos Th2. Es soluble en suero, se ha encontrado en concentraciones altas en pacientes con asma y se le relaciona con la severidad de la enfermedad^{28,42-49}.

Otras citocinas que tienen funciones importantes son el interferón (IFN) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

El IFN aumenta la liberación de histamina mediada por IgE después de la exposición con varios virus respiratorios. El VSR es muy sensible al IFN- α así como al IFN- γ y ambos inhiben su proliferación. Algunos estudios han mostrado que el VSR suprime la producción de IFN, aunque en la fase de convalecencia regresa a su estado normal. Se sugiere que este efecto puede ser específico del virus puesto que, en la infección por este virus en niños se ha detectado en concentraciones pequeñas en comparación con niños infectados con otros virus como influenza y parainfluenza. Además, en lactantes con sibilancias e infecciones virales recurrentes no se detectó IFN- α aunque esto no afectó la gravedad de la enfermedad y no se ha explicado porqué el VSR induce cantidades mínimas de IFN^{32,35,36}.

i) *Moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)*. Las ICAM-1 son receptores localizados en el endotelio vascular, epitelio de las vías respiratorias y en las células presentadoras de antígenos y sus ligandos se encuentran en leucocitos en circulación^{26,36}.

Varios estudios han demostrado que células epiteliales de las vías respiratorias humanas en cultivo, producen un incremento en los niveles de ICAM-1 y en la adhesión de eosinófilos y neutrófilos en respuesta a citocinas inflamatorias y a la infección de varios virus respiratorios como VSR, parainfluenza y rinovirus^{29,36}.

Varios investigadores han encontrado que los rinovirus se adhieren a la superficie de las células por medio del receptor ICAM-1, y sugieren que la infección por rinovirus conduce a un aumento en la expresión de ICAM-1 en las vías respiratorias superiores, induciendo el reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos, incrementando así la actividad inflamatoria y ocasionando hiperreactividad y sibilancias. Lo anterior puede explicar la persistencia y severidad de la inflamación en sujetos con asma o en individuos susceptibles a la infección vírica. En las células presentadoras de antígenos el ICAM-1 es necesario para que los linfocitos T sean reconocidos por el antígeno. La interacción rinovirus-linfocito activa a las células T promoviendo la liberación de IFN- γ y TNF que, incrementan la cantidad de receptores ICAM-1 de la superficie celular, propagando la infección y amplificando la respuesta inflamatoria^{26,28,36}.

j) *β -defensinas*. Son péptidos pequeños de 2.5 a 4.5kDa, catiónicos ricos en cisteína y con uniones disulfuro. Se expresan en la superficie del epitelio respiratorio y otros se ha sugerido que participan en la defensa del hospedero⁵⁰⁻⁵².

La expresión de las β -defensinas está regulada por una respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos, por lo que puede ser activada por bacterias, virus u otros microorganismos⁵⁰⁻⁵³.

Trabajos recientes indican que la infección con VSR disminuye los niveles de las β -defensinas predisponiendo

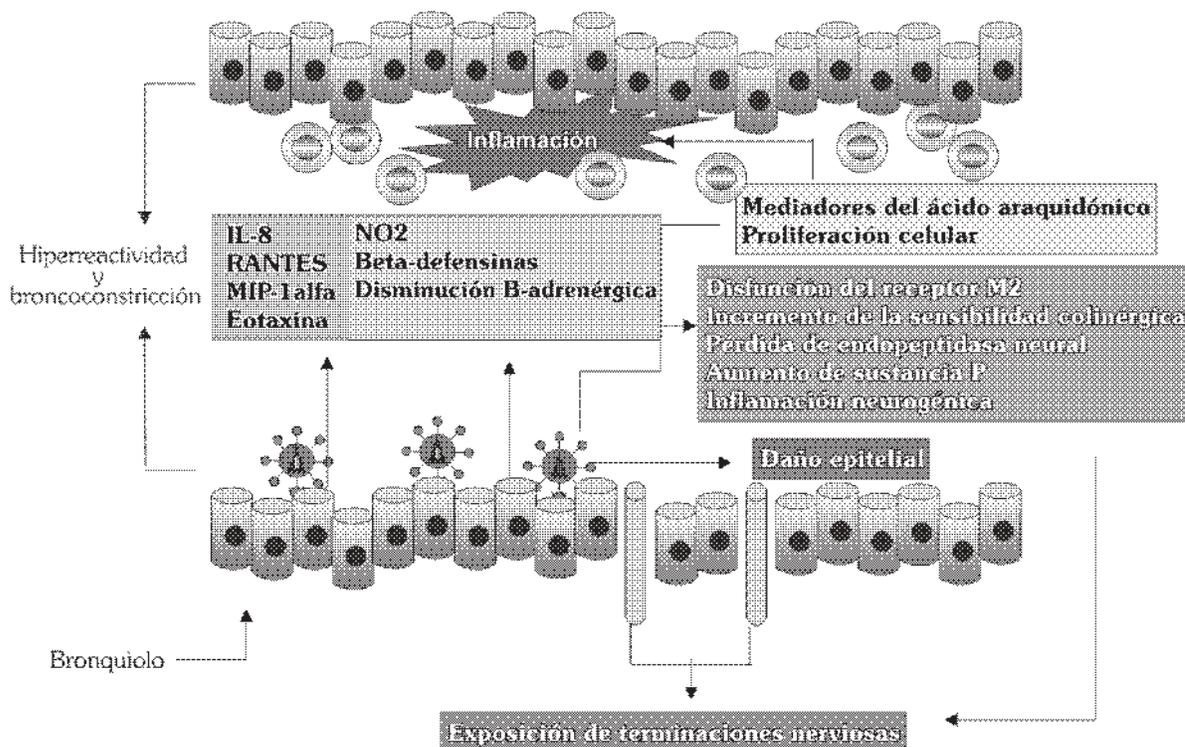


Figura 6. Mecanismos de hiperreactividad bronquial. Al infectar el epitelio bronquial, los virus van a propiciar la liberación de una serie de mediadores, citocinas, quimiocinas y otras moléculas que, actúan en cadena de manera indirecta y directa incrementan la inflamación y el daño.

al niño a una infección secundaria principalmente por bacterias y, se ha propuesto que también pueden estar implicadas en la patogénesis de la bronquiolitis por VSR⁵².

En la Figura 6 se representan algunos de los eventos participantes en la hiperreactividad bronquial.

DISCUSIÓN

Al igual que en todo el mundo, en México las infecciones respiratorias son un grave problema de salud. Consideramos que conocer con mayor detalle los mecanismos de la patogénesis que se presenta en las IRA, cuya etiología es principalmente de origen vírica y conocer los avances que se han logrado en el conocimiento del comportamiento de estos agentes, pueden fortalecer de alguna manera los esfuerzos que se han realizado para disminuir estas infecciones en nuestro país.

En este trabajo se abordó de manera sencilla la relación entre virus y el aparato respiratorio del humano como hospedero. La manera en que los virus pueden llegar a este sitio y adaptarse; la forma en que las defensas del hospedero protegen y algunas de las formas que los virus utilizan para evadir la respuesta inmune y causar enfermedad. Estrategias como la variación antigénica que es utilizada por algunos virus para evadir las defensas innatas o para escapar de la inmunidad adquirida, anticuerpos y célula T.

La entrada y establecimiento de un virus a un organismo implica la activación de una serie de interacciones complejas entre las defensas del hospedero y la ofensiva de los virus. Factores como el sitio de entrada, los mecanismos de diseminación de célula a célula, la virulencia y la naturaleza citopática del virus y, las condiciones fisiológicas y genéticas del hospedero y el medio ambiente, interactúan para iniciar una lucha y determinar la magnitud y severidad de la infección. Cuando un virus sobrepasa las barreras físicas y entra a una célula permisiva, tiene que luchar por lograr su replicación, mientras la célula se defiende utilizando sus mecanismos de defensa innata como producción de interferón y apoptosis, etcétera. El virus contraataca expresando genes antiinterferón y anti-apoptosis, o utiliza a las células. Cuando el virus logra replicarse y pasar a otras células, la batalla se repite. Si la replicación supera a las defensas innatas, se incrementará la respuesta, aparecen síntomas y se prepara otro tipo de defensas que tratarán de abatir o contrarrestar la infección. Es la respuesta inmune adquirida, las células T cooperadoras y T citotóxicas, como primeros indicios de que esta respuesta entra a la batalla. Hay producción de citocinas que amplifican la respuesta, producción de anticuerpos que inicia con la IgM y continúa con IgG, IgA, IgE. La participación de macrófagos y célula NK conducen a la ADCC y activación del complemento,

ambos con órdenes para destruir a las células infectadas. Conforme las células mueren aparece la respuesta inflamatoria aumentando la respuesta inmune adaptativa. Ambos sistemas liberan citocinas, quimiocinas, factores quimiotácticos y vasodilatadores, etcétera, en el sitio de infección. Los factores solubles, la muerte celular y la migración de células incluyendo macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, componentes del complemento, etcétera, todos contribuyen a la aparición de características de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, muchos virus expresan genes cuyos productos proteicos bloquean la acción citotóxica de las células, la muerte celular y modulan la respuesta inflamatoria, todo esto a su favor. Muchas veces la respuesta del organismo, ocasiona un daño mayor y aún falta mucho por conocer.

Con frecuencia nos preguntamos ¿hay ventajas y desventajas en los diferentes patrones de infección? ¿la infección aguda es mejor estrategia que la persistente? ¿cómo podemos visualizar y entender las características de cada patrón en términos de patogénesis? Se ha mencionado que los patrones de infección se establecen como el resultado de una simbiosis entre el virus y el hospedero. Lewis Thomas mencionó que la patogénesis es una aberración de la simbiosis.

Nos sorprendemos de los diversos virus que afectan al tracto respiratorio, cada uno con sus propias estrategias nos muestran que pueden causar desde un catarro común hasta una neumonía. Por ejemplo, los rinovirus número uno del resfriado común, fácilmente evaden la respuesta inmune por la diversidad de serotipos, mientras que al VSR se le ha asociado a cuadros asmáticos cuando causa cuadros repetitivos de bronquiolitis a lactantes. El virus de influenza es uno de los más conocidos y representativos de los virus respiratorios, responsable de devastadoras pandemias a través de la historia. Su alta complejidad y sus numerosas variaciones antigénicas lo hacen altamente eficaz para su replicación y patogenia así como para su diseminación e infecciosidad, con participación de la misma célula. Los adenovirus, lo mismo logran una infección aguda que una persistente. Existen otros virus que aunque no se manifiestan como enfermedad respiratoria netamente, utilizan al aparato respiratorio en ciertas etapas de su ciclo e inducen infección sistémica como el virus de la parotiditis, o bien, infecciones latentes como es el caso de los virus de la familia herpes.

Así, aunque los virus son agentes relativamente sencillos, al parecer han evolucionado durante mucho tiempo a la par de las células, o bien, como secuencias celulares que se independizaron en algún momento de la evolución. Aunque aún no se conocen con claridad muchos de sus mecanismos patogénicos, pero de los que si se tienen conocimientos resultan sorprendentes, ya que el virus es capaz en primer lugar de utilizar mecanismos eficaces de entrada al organismo, evasión inmune, entrada a la célula, interacción con estructuras celulares como señalización y maquinaria celular y finalmente tomar el mando de las células con la destrucción o no de la misma.

Por lo que podemos decir que los virus son invasores profesionales que pueden infectar el tracto respiratorio sano.

Perspectivas

Con el avance en el conocimiento molecular, bioquímico, inmunológico y genético de cada virus, así como los conocimientos en el campo de la biomedicina, se espera que muchas de las interrogantes en la patogenia de la infección vírica puedan ser contestadas y, con ello se logren avances en el diseño y preparación de antivirales y/o vacunas.

REFERENCIAS

1. 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, 2000.
2. Mlynarczyk G, Mlynarczy A, Jeljaszewicz J. *Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens*. Int J Antimicrob Agents 2001;18:497-502.
3. Jain N, Lodha T, Kabra SK. *Upper respiratory tract infections*. Indian J Pediatr 2001;68:1135-1138.
4. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática [INEGI], Dirección General de Estadística e Informática. *Estadísticas demorbilidad y de mortalidad para las enfermedades*. México, DGE-SSA, 2001.
5. Davies DH, Halablab MA, Clarke J, Cox FEG, Young TWK. *Infection and immunity*. London: Taylor and Francis, 1999: 67-120.5.
6. Wright PF. *Parainfluenza viruses*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Lung biology in health and disease 127*. New York: Marcel Dekke, 1999: 205-216.
7. Monto AS, Saw MW. *Parainfluenza viruses*. In: Lennette EH, editor. *Laboratory diagnosis of viral infections*. New York: Marcel Dekker, 1992: 573-590.
8. Denny JR. *Clinical impact of human respiratory virus infections*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:4S-12S.
9. Denny FW. *Acute lower respiratory infections in children*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Lung biology in health and disease 127*. New York: Marcel Dekker, 1999: 5-21.
10. Tripp R, Moore D, Winter J, Anderson L. *Respiratory syncytial virus infection and G and/or SH protein expression contribute to substance P, which mediates inflammation and enhanced pulmonary disease in BALB/c mice*. J Virol 2000;74: 1614-1622.
11. Walsh EE, Graham BS. *Respiratory syncytial viruses*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Viral infections of the respiratory tract*. New York: Marcel Dekker, 1999: 161-221.
12. Flint SJ, Enquist LW, Krug RM, Roconiello VR, Skalka AM. *Principles of virology molecular biology pathogenesis and control*. Washington: ASM Press, 2000:804.
13. Greenberg SB. *Viral pneumonia in adults*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Lung biology in health and disease 127*. Marcel Dekker: New York, 1999:25-38.
14. Lee SG, Gruber WC. *Adenoviruses*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Viral infections of the respiratory tract*. New York: Marcel Dekker, 1999: 223-244.
15. Falsey AR. *Viral pulmonary infections in older persons*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Viral infections of the respiratory tract*. New York: Marcel Dekker, 1999: 53-73.

16. Harmon MW. *Influenza viruses*. In: Lennette EH, editor. *Laboratory diagnosis of viral infections*. New York: Dekker Marcel, 1992: 515-534.
17. Treanor JJ. *Influenza A and B viruses*. In: Dolin R, Wright PF, editors. *Viral infections of the respiratory tract*. Marcel Dekker: New York, 1999:105-138.
18. Brutkiewicz RR, Welsh RM. *Major histocompatibility complex class I antigens and the control of viral infections by natural killer cells*. *J Virol* 1995; 69: 3967-3971.
19. Krajesi P, Wold WSM. *Viral proteins that regulate cellular signaling*. *J Gen Virol* 1998;79:1323-1335.
20. Graham BS. *Immunological determinants of disease caused by respiratory syncytial virus*. *Trends Microbiol* 1996;4: 290-294.
21. Price GE, Smith H, Sweet C. *Differential induction of cytotoxicity and apoptosis by influenza virus strains of differing virulence*. *J Gen Virol* 1997;78:2821-2829.
22. Lane TE, Buchmeier MJ. *Murine coronavirus infection: a paradigm for virus-induced demyelinating disease*. *Trends Microbiol* 1997;5:9-13.
23. Ramshaw A, Ramsay AS, Karupiah G, Rolph M, Mahalingan S, Ruby JC. *Cytokines and immunity to viral infections*. *Immunol Rev* 1997;159:119-135.
24. Bjornsdottir US, Busse WW. *Respiratory infections and asthma*. *Med Clin North Am* 1992;76:895-915.
25. Busse WW. *Respiratory infections: Their role in airways responsiveness and the pathogenesis of asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 8: 671-683.
26. Cypcar D, Stark J, Lemanske RF. *The impact of respiratory infections on asthma*. *Pediatr Clin North Am* 1992;39: 1259-1273.
27. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E, Vaughan RS, Ogra PL. *The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection*. *N Engl J Med* 1981;305: 841-846.
28. Gern JE, Busse WW. *Association of rhinovirus infections with asthma*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:133-143.
29. Frick WE, Busse WW. *Respiratory infections: Their role in airway responsiveness and pathogenesis of asthma*. *Clin Chest Med* 1988;9:539-549.
30. Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL. *The appearance of cell-bound IgE in respiratory-tract epithelium after respiratory-syncytial-virus infection*. *N Engl J Med* 1980;303:1198-1202.
31. Szentivanyi A. *The b-adrenergic theory of atopic abnormality is asthma*. *J Allergy* 1968;42:203.
32. Landsberg L, Young JB. *Fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo*. En: Fauci AS y cols. Editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. 14° ed. México: McGraw-Hill-Interaamericana de España, 1998: 488-501.
33. Barnes PJ. *Beta-adrenergic receptors and their regulation*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:838-860.
34. Corne JM, Holgate ST. *Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma*. *Thorax* 1997;52:380-389.
35. Sterk PJ. *Virus-induced airway hiperresponsiveness in man*. *Eur Respir J* 1993;6:894-902.
36. Balfour-Lynn IM. *¿Por qué los virus provocan sibilancias en los niños?* *Br Med J* 1996; 4:11-19.
37. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinländer G, Raderer M, Eichler I, et al. *High levels of eosinophil cation protein in wheezing infants predict the development of asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:752-756.
38. Cillins PL, Chanock RM, Murphy BR. *Respiratory syncytial virus*. In: Fields BN, et al, editors. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia, New York: Lippincott- Raven Press, 2001:1443-1485.
39. Smith TF, McIntoshk, Fishaut M, Henson PM. *Activation of complement by cells infected with respiratory syncytial virus*. *Infect Immun* 1981;33:43-48.
40. Hogg JC. *Persistent and latent viral infections in the pathology of asthma*. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:57-59.
41. Shoshkes RC, Komatsu T. *Does nitric oxide play a critical role in viral infections?* *J Virol* 1998;72:4547-4551.
42. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. *Infection of human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure*. *J Clin Invest* 1995;96:454.
43. Saito T, Deskin RW, Casola A, Häeberle H, Olszewska B, Ernst PB, et al. *Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells*. *J Infect Dis* 1997;175:497-504.
44. Teran LM. *CCL chemokines and asthma*. *Immunol Today* 2000;21:235-241.
45. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines*. *Adv Immunol* 1994;55:97-179.
46. Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, Kleyensteuber S, Largaespada DA, Jenkins NA, et al. *Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine*. *Science* 1994;266:1395-1399.
47. Clark LI, Schumacher C, Baggiolini M, Moser B. *Structure-activity relationships of interleukin-8 determined using chemically synthesized analogs: Critical rol of NH2-terminal residues and evidence for uncoupling of neutrophil chemotaxis, exocytosis and receptor binding activities*. *J Biol Chem* 1991; 266:23183-23184.
48. Luster AD, Rothenberg M. *Role of monocyte chemoattracted protein and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation*. *J Leukoc Biol* 1997;62:620-633.
49. Myyou S, Fujimura M, Kamio Y, Kurashima K, Tachibana H, Hirose T, et al. *Effect of losartan a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronquial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronquial asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:40-44.
50. Bals R, Wang X, Wu Z, Freeman T, Bafna V, Zasloff M, et al. *Human B defensin-2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung*. *J Clin Invest* 1998;102:874-880.
51. Ganz T, Lehrer RI. *Defensins*. *Immunology* 1994;6:584-589.
52. Hussain IR, Smith PK, Johnson SL. *Down regulation of human beta-defensins in respiratory syncytial virus infection*. *Am J Respir Crit Car Med* 1998;157:A287.
53. Fehlbaum P, Rao M, Zasloff M, Anderson GM. *An essential aminoacid induces epithelial B-defensin expression*. *Immunology* 2000;97:12723-12728.