



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Virus respiratorio sincitial, metapneumovirus y virus parainfluenza humanos: cuadro clínico y fisiopatología

F. Freymuth

El VRSh causa la mayor parte de las bronquiolitis del lactante, infecciones respiratorias bajas que provocan trastornos respiratorios obstructivos y sibilancias. Los factores relacionados con las características del paciente (prematuridad, enfermedades asociadas, predisposición genética), con el virus (VRShA, genotipo, etc.) o el ambiente (contaminación, tabaquismo, etc.) son determinantes en la génesis de las bronquiolitis y determinan su gravedad. La mortalidad de la bronquiolitis es del 0,005-0,2% dependiendo de las características del paciente. No se conoce la fisiopatología de la bronquiolitis por VRSh. El papel directo del virus sobre el epitelio, la inmadurez del pulmón del lactante y, como se ha demostrado recientemente, el papel de la reacción inflamatoria, son factores destacados. También es probable que haya mecanismos inmunopatológicos (anticuerpos IgE, respuesta CD4+ Th2, etc.) que intervengan en ciertas bronquiolitis. La inmunidad anti-VRSh nunca llega a ser completa y las reinfecciones son frecuentes en los niños pequeños y las personas de edad avanzada, en quienes la infección por el VRSh representa aproximadamente el 5% de las afecciones respiratorias bajas. Con frecuencia se presentan con un cuadro de neumopatía infecciosa atípica con signos de bronquiolitis. Las infecciones debidas al VPIh3 suelen manifestarse por bronquiolitis, y las infecciones secundarias al VPIh1 y al 2 por laringotraqueítis. No se conoce bien la expresión clínica de las infecciones por VPIh4. El MPVh causa bronquiolitis comparables en todos sus aspectos a las que origina el VRSh.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Virus respiratorio sincitial humano (VRSh); Virus parainfluenza humano (VPIh); Metapneumovirus humano (MPVh); Bronquiolitis; Laringotraqueítis

Plan

■ Cuadro clínico y fisiopatología de las infecciones por el virus respiratorio sincitial humano (VRSh)	1
Bronquiolitis del lactante	1
Factores que favorecen la bronquiolitis	2
Otras formas clínicas de la infección en la edad pediátrica	3
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos	3
Fisiopatología de la bronquiolitis por VRSh	3
■ Clínica y fisiopatología de las infecciones por metapneumovirus humano (MPVh)	5
Infección infantil por MPVh	5
Fisiopatología de la infección por el MPVh	6
■ Clínica y fisiopatología de las infecciones por virus parainfluenza humano	6
Clínica	6
Fisiopatología	6

■ Cuadro clínico y fisiopatología de las infecciones por el virus respiratorio sincitial humano (VRSh)

El VRSh es el principal causante de la bronquiolitis aguda del lactante [1-3].

Bronquiolitis del lactante

El período de incubación de la bronquiolitis es de 2-4 días. La infección afecta en concreto a las células cilíndricas ciliadas de las vías respiratorias. Comienza con una rinitis que se extiende a los senos, al oído medio y que a menudo llega a las vías respiratorias inferiores: tráquea, bronquios y bronquiolos. Por consiguiente, pueden observarse cuadros clínicos diversos en la infección por VRSh: rinitis, otitis, laringitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonías. Entre los lactantes infectados por el VRSh, el 40% muestra una afectación de las vías respiratorias inferiores y el 10-20% una bronquiolitis con trastorno espiratorio obstructivo y sibilancias [4-6].

La bronquiolitis suele corresponder a la primoinfección por el VRSh. La última conferencia de consenso la define como «un primer episodio que tiene lugar en el período epidémico en lactantes mayores de 1 mes y menores de 2 años, en la remisión inmediata (48-72 horas) de una rinoфарingitis poco febril o afebril, que incluye tos, disnea obstructiva con polipnea, tiraje, sobredistensión torácica (clínica y/o radiológica), sibilancias y/o estertores subcrepitantes de predominio espiratorio» [7]. El estado general se mantiene; la fiebre es inconstante y moderada, y los trastornos digestivos son frecuentes. La exploración pulmonar muestra la existencia de bronquiolitis, broncoalveolitis, rinobronquitis y, en menos casos, neumonía atípica [8]. La otitis es frecuente. El VRSh se aísla en cerca del 15% de las otitis medias agudas [9], aunque con menor frecuencia que los rinovirus. Se ha observado la existencia de apneas hasta en el 20% de las infecciones por VRSh [10, 11]. Pueden causar la muerte súbita y se deben a la hipoxia o bien a la obstrucción.

En el recién nacido, la enfermedad puede ser grave, pero es menos característica que en el lactante, con pocas manifestaciones respiratorias, signos inespecíficos, a veces neurológicos, y una eliminación escasa de virus [12]. Se calcula que la mortalidad global de la bronquiolitis por VRSh en la fase aguda es del 0,005-0,2%, y alcanza el 1-3% en los pacientes hospitalizados [1]. Tiene una estrecha relación con las condiciones patológicas. Afecta a alrededor del 33% de los niños inmunodeprimidos, lactantes con malformaciones congénitas o broncodisplasia, aunque los avances en la reanimación médica del lactante han reducido en gran medida estas cifras [13, 14]. La gravedad de las bronquiolitis por VRSh se expresa también a largo plazo por su repercusión en forma de manifestaciones alérgicas, asma o anomalías prolongadas de la función respiratoria [4, 15, 16]. Más del 66% de los niños presenta manifestaciones respiratorias recidivantes o hiperreactividad bronquial tras un primer episodio de bronquiolitis. La mayoría de las veces, la disnea y la tos desaparecen al cabo de varios años, pero todavía pueden descubrirse anomalías funcionales de los bronquiolos algunos años después [5, 17]. Las complicaciones del tipo de la sobreinfección bacteriana son poco frecuentes en la infección por VRSh: 0,6%, frecuencia menor que en otras virosis respiratorias, sobre todo la gripe [18].

Factores que favorecen la bronquiolitis

Aunque la mayoría de los lactantes se infecta por el VRSh en los dos primeros inviernos de su vida, sólo un porcentaje de ellos sufrirá una bronquiolitis y una proporción aún menor padecerá una forma grave. La intervención de factores relacionados con las características del niño, con el virus o el entorno es determinante en la génesis y la gravedad de las bronquiolitis [5].

Factores relacionados con el niño

Por definición, la bronquiolitis tiene lugar antes de que el niño cumpla 24 meses, pero las formas más graves se observan en lactantes pequeños, de 2-3 meses. La prematuridad es un factor destacado de riesgo de hospitalización por bronquiolitis o bronquiolitis grave [19]. En los grandes prematuros (menos de 33 semanas de gestación), el riesgo de sibilancias recidivantes es cinco veces mayor que en los recién nacidos a término (14,5 frente al 3%) [20]. Los factores predisponentes clásicos son también las displasias pulmonares o cardíacas y las inmunodeficiencias [21]. En la mucoviscidosis, la infección por VRSh es una causa frecuente de morbilidad y de hospitalización; más de 2 años después de la infección, estos niños siguen presentando más trastornos pulmonares crónicos y signos radiológicos que los niños que no se han infectado [22].

Se ha planteado la posibilidad de una predisposición genética en cohortes de niños sometidos a seguimiento desde el nacimiento y que sufrieron una bronquiolitis seguida de una alteración de la función respiratoria [23], o bien un desequilibrio Th1-Th2 expresado por la presencia de concentraciones más bajas de interleucina (IL) 12 y de CD 30 soluble [24]. Varios grupos han mostrado su interés por los factores genéticos que pueden influir en la respuesta del huésped a la infección por VRSh. De este modo, se ha demostrado que existe una relación entre la gravedad de la bronquiolitis por VRSh y el polimorfismo de los genes que codifican el surfactante [25], la IL-8 [26] y la IL-4 [27].

Factores ambientales

Las características de la familia y de los hermanos, así como el nivel socioeconómico condicionan el riesgo infeccioso general y el riesgo de sufrir una bronquiolitis en especial. Por ejemplo, los varones o los hijos menores se afectan con mayor frecuencia que las mujeres o los hijos mayores de la familia. El riesgo de hospitalización es tres veces mayor en los lactantes de clases desfavorecidas que en el resto [28]. La contaminación atmosférica (industrial, automovilística, humo de tabaco, etc.)

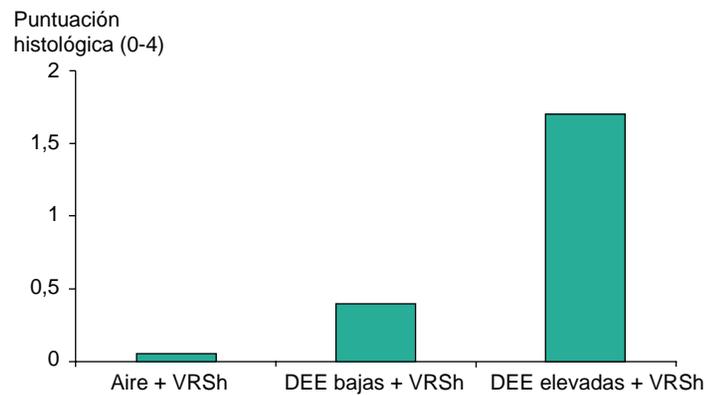


Figura 1. Lesiones pulmonares en el ratón infectado por el virus respiratorio sincitial humano (VRSh) en presencia o no de concentraciones crecientes de partículas de gasóleo (DEE) (según [31]).

cada vez influye más. Por ejemplo, el riesgo de hospitalización por bronquiolitis graves es de 1/40 en el caso de los lactantes menores de 3 meses que viven en zonas industriales [29]. Además, existen argumentos experimentales que lo respaldan. Se ha demostrado que la contaminación atmosférica reducía la capacidad de los macrófagos alveolares de eliminar las células respiratorias infectadas por el VRSh in vitro [30] o que la inhalación de partículas de gasóleo agravaba las lesiones pulmonares de ratones infectados por el VRSh (Fig. 1) [31]. Está más que demostrada la relación entre la bronquiolitis y el tabaquismo pasivo. El riesgo de bronquiolitis guarda una correlación estrecha con la presencia de un fumador en el domicilio, ya se trate de la madre ($p < 0,01$) o de cualquier otra persona ($p < 0,004$) [32]. La nicotemia es 2-3 veces mayor en los lactantes hospitalizados por bronquiolitis que en los hospitalizados por causas diferentes de las respiratorias [33].

Factores relacionados con el virus

Subgrupos A y B del VRSh

Los pediatras constatan que las formas graves de bronquiolitis son más frecuentes en ciertos inviernos; lo que ha suscitado la hipótesis de que la cepa vírica puede influir en la gravedad de la bronquiolitis. Los dos subgrupos del VRSh, A y B, suelen circular a la vez durante las epidemias, pero hay años en los que predomina alguno de los virus. La existencia de una relación entre subgrupos del VRSh y la gravedad de la bronquiolitis es controvertida. Brouard et al, que compararon 30 infecciones por VRSh A y 43 por VRSh B, observaron que los índices de gravedad (como la dificultad respiratoria, la duración de la hospitalización y el grado de saturación de oxígeno) se correlacionan con las infecciones por VRSh A [34]. Hall et al, en un estudio de 1.209 infecciones por VRSh observadas en un período de 15 años, han demostrado que el número de niños ingresados en unidades de cuidados intensivos cuando presentan una infección por un VRSh A es significativamente mayor que en caso de infección por el VRSh B: 15,4 frente al 8,3% [35]. En el mismo equipo, Walsh et al han precisado que, años más tarde, la utilización de la ventilación asistida o un índice de gravedad elevado se asocian de manera significativa a las infecciones por VRSh A, en comparación con las infecciones por VRSh B [36]. Otros autores no encuentran esta asociación [37-39]. Una de las razones que pueden explicar estas diferencias de apreciación se refiere a los criterios utilizados para el cálculo de la puntuación o el índice de gravedad.

Genotipo del VRSh

Se han definido diferentes genotipos de VRSh A o VRSh B que circulan durante las epidemias. Podría existir una relación entre un genotipo concreto y la gravedad de la enfermedad. Dos equipos han demostrado de manera independiente que ciertos genotipos de VRSh A se asociaban a formas más graves de

bronquiolitis: el genotipo SHL2 para Fletcher et al [40] y el genotipo GA3 para Martinello et al [38]. Sin embargo, otros dos equipos no han confirmado que exista tal asociación [41, 42].

Título vírico

El grado de replicación vírica en el pulmón podría condicionar la gravedad de la bronquiolitis. Los resultados publicados en la literatura son contradictorios. Los primeros evalúan la cantidad de virus midiendo la infecciosidad en cultivos celulares. En 1975, Hall et al demostraron que el título vírico en la nariz de niños hospitalizados debido a una infección por VRSh no se correlaciona con la gravedad de la bronquiolitis, pero es significativamente mayor en los niños con bronquiolitis que en los que sufren neumonía [43]. Por el contrario, en 2000, Buckingham et al encontraron que el título infeccioso es significativamente mayor en los lactantes afectados por bronquiolitis graves y sometidos a ventilación que en los lactantes que no se sometieron a ventilación [44]. A la inversa, en 2002 Wright et al demostraron que el título infeccioso en el momento del ingreso de lactantes hospitalizados por bronquiolitis es muy variable y que, en ningún caso, predice la gravedad inmediata o secundaria de la enfermedad [45]. Los resultados no son más evidentes cuando se cuantifica el virus mediante la reacción en cadena de la polimerasa. En 2003, Gueudin et al observaron que el número de copias del ácido ribonucleico (ARN) vírico es significativamente mayor en los lactantes con bronquiolitis graves, aunque la diferencia con las formas no graves no se hace más significativa si la medición de la carga vírica en la muestra respiratoria tiene en cuenta la cantidad de células presentes en dicha muestra [46]. En 2005, Devincenzo et al demostraron que existe un vínculo estrecho entre la carga vírica y la duración de la hospitalización, la insuficiencia respiratoria o la necesidad de cuidados intensivos en los lactantes que padecen bronquiolitis por VRSh [47].

Otras formas clínicas de la infección en la edad pediátrica

Hay complicaciones muy infrecuentes que se han asociado a la bronquiolitis por VRSh, como la miocarditis y el síndrome de Reye [48, 49]. Aparte de la bronquiolitis, el VRSh también está implicado en el 5-40% de las neumonías del lactante y en el 10-30% de las bronquitis infantiles [3]. Causa frecuentes afecciones de las vías respiratorias superiores, y se ha destacado su papel causal en las otitis medias agudas [50] y las otitis medias crónicas con derrame [51]. En el estudio de Heikkinen et al, realizado en 456 exudados de otitis medias agudas, se ha demostrado una causa vírica en 186 casos (41%), y la infección por VRSh representa el 75% de estas causas. La infección por VRSh es un destacado factor desencadenante de crisis agudas en niños asmáticos; ocupa el segundo lugar por orden de frecuencia entre las causas víricas: 21,2%, después de los rinovirus, con el 46,9% [52, 53].

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

La infección por VRSh se asocia a infecciones respiratorias graves en los niños o adultos inmunodeprimidos [54]. Es el virus que se aísla con más frecuencia en las afecciones respiratorias de nuevos pacientes trasplantados durante el período epidémico. La infección es hospitalaria en el 30-50% de los casos; el virus se transmite a los pacientes a través de los visitantes o del personal sanitario. En el entorno de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, se ha detectado el VRSh en 35 de 435 empleados que estaban en contacto con los enfermos o los miembros de la familia [55].

Fisiopatología de la bronquiolitis por VRSh

Se observan infecciones por VRSh sin bronquiolitis, bronquiolitis leves y formas graves que no siempre se asocian a unas

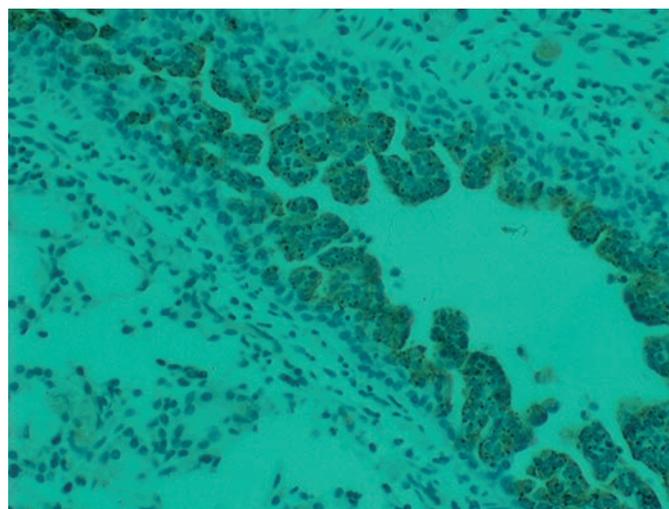


Figura 2. Lesiones epiteliales en la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial humano (VRSh). Infección de las células epiteliales bronquiales por el VRSh: marcado con inmunoperoxidasa (R. Jaffé, Pittsburgh, Estados Unidos).

condiciones especiales del paciente. La bronquiolitis por VRSh es una enfermedad compleja, sobre todo en las formas graves, con síndrome obstructivo intenso, en el que pueden asociarse diversos factores patogénicos [56, 57].

Papel directo del virus y de la inmadurez pulmonar del lactante

El VRSh se replica en principio en las células epiteliales nasales, y el título infeccioso que se alcanza es de 10^4 - 10^6 TCID₅₀/ml de secreciones nasales en unos cuantos días [43]. El título de virus es menor en los adultos infectados de manera experimental que en los niños [58]. La difusión de la infección nasal a los senos, al oído medio y a las vías respiratorias inferiores (tráquea, bronquios y bronquiolos) se hace a través de las secreciones infectadas, y precisa de 1 a 3 días. El virus puede difundirse también de una célula a otra por fusión, sin paso extracelular. No se conoce el título del virus en las vías respiratorias inferiores, pero en el mono equivale al que se encuentra en la nariz. Además, el título vírico disminuye de manera progresiva en las vías respiratorias y su desaparición se asocia a menudo a la curación clínica. No obstante, algunos niños siguen excretando virus durante 2-3 semanas. Nunca se ha podido aislar el virus de la sangre de niños que sufren bronquiolitis por VRSh, pero se han descubierto antígenos y ARN genómicos y mensajeros en los monocitos [59] y en sangre completa [60].

Las lesiones pulmonares de las formas graves de bronquiolitis por VRSh son iguales a que se encuentran con otros virus. Se observa necrosis y proliferación del epitelio bronquiolar y destrucción de las células cilíndricas ciliadas [61]. Se forma un infiltrado peribronquiolar constituido por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La infiltración edematosa de la submucosa y del tejido intersticial, la hipersecreción de moco, la descamación de restos celulares y la llegada de células inflamatorias contribuyen a obstruir los bronquiolos y los alvéolos, lo que causa la obstrucción o la distensión de la parte distal de las vías respiratorias. En los casos en los que se desarrolla una neumonía, la pared alveolar aumenta de grosor con el infiltrado de células mononucleadas y el alvéolo se llena de exudado. Por lo general, estas lesiones se distribuyen en manchas, incluso cuando la afectación es difusa. Tras el marcado inmunológico, se encuentran numerosas células bronquiales infectadas (Fig. 2). El antígeno VRSh abunda en las vías respiratorias inferiores, aunque las lesiones aparecen a menudo en focos y se han podido encontrar cantidades bajas de antígeno en formas mortales de bronquiolitis [61, 62].

La infección natural o experimental del ternero por el VRS bovino es un modelo de estudio interesante de la enfermedad humana. La bronconeumonía aparece 3-7 días después de la inoculación de dosis elevadas o repetidas de virus. En la autopsia se observan lesiones graves, con zonas de consolidación o de enfisema que pueden englobar el 70% de los lóbulos afectados o todo el pulmón. En el epitelio bronquial, el virus se replica en las células ciliadas y en las no ciliadas provocando una intensa alteración ciliar, formación de sincitios, necrosis y descamación. Estas lesiones se encuentran en la nariz, la tráquea y los bronquios. En el alvéolo se infectan los neumocitos de tipo I y sobre todo de tipo II; los linfocitos y los neutrófilos se acumulan en la región subepitelial, y las luces bronquiales y alveolares se llenan de un exudado formado por moco, células epiteliales, linfocitos, neutrófilos y macrófagos. La asociación frecuente de neutrófilos con las células infectadas sugiere que desempeñan una función destacada en la respuesta inflamatoria precoz. Las lesiones inducidas por el virus se resuelven al cabo de 10-30 días.

Las lesiones del epitelio y de los cilios inducidas por el virus son un componente esencial de la patogenia. La eliminación del moco está bloqueada y los restos celulares se acumulan en los bronquiolos y en los alvéolos. La inmadurez pulmonar del lactante acentúa la obstrucción bronquiolar. La obstrucción respiratoria se favorece por el reducido diámetro bronquial y los valores bajos de la conductancia, sobre todo si hay una producción excesiva de formas víricas filamentosas. Además, la intensidad de la proliferación vírica y su extensión a las vías respiratorias inferiores está facilitadas porque los lactantes pequeños producen pocas o ninguna inmunoglobulina (Ig) G contra las glucoproteínas G y F [63]. Sin embargo, estos factores no son suficientes para explicar la aparición de formas graves de bronquiolititis. Todos los lactantes pequeños tienen más o menos el mismo grado de inmadurez inmunitaria o pulmonar, y sin embargo no todos sufren bronquiolititis graves.

No se conoce el mecanismo de la muerte celular inducida por el VRSh. Es probable que se deba a la acumulación de lesiones inducidas por la multiplicación vírica, como la alteración de la membrana celular debida a la acumulación de la proteína F, muy fusógena, o a la expresión de factores que controlan la apoptosis, como el factor IRF-1 en las células A-549 infectadas.

Respuesta inflamatoria a la infección por el VRSh

Se trata de la respuesta natural de los niños no inmunizados contra la infección de las vías respiratorias por el VRSh. Debe distinguirse de la que se ha descrito en los niños inmunizados con una vacuna de virus inactivados con formol e infectados secundariamente por el VRSh. La infección se caracteriza por una reacción inflamatoria intensa, por linfocitos y eosinófilos, que puede atribuirse a una disfunción del equilibrio Th1-Th2, con una respuesta Th2 excesiva [64, 65].

El estudio de los pulmones de niños fallecidos por bronquiolititis grave por VRSh muestra extensas necrosis epiteliales, inflamación intersticial e hipersecreción de moco que conduce a una obstrucción bronquial y a la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, aunque la infiltración linfocítica predomina en el estudio tisular post mortem, la respuesta celular precoz a la primoinfección vírica se caracteriza por la llegada al pulmón de polimorfonucleares neutrófilos, cuya actividad sería la principal causa de los signos clínicos respiratorios [66-68]. En la citología de las secreciones nasofaríngeas y del lavado bronquial de los lactantes con bronquiolititis se observa que los polimorfonucleares neutrófilos son mayoritarios: 76% en el lavado bronquial y 93% en la nasofaringe; en estas dos muestras, los linfocitos (9 y 5%) y los monocitos (10 y 2%) son menos numerosos, y los eosinófilos sólo se detectan en el lavado bronquial (1%). De este modo, llegan pocos eosinófilos al pulmón [69], y los dos tipos celulares (polimorfonucleares y eosinófilos) contribuyen a la reacción inflamatoria y a las lesiones tisulares. Los polimorfonucleares que se dirigen a los bronquios infectados y las quimiocinas proinflamatorias pueden causar la destrucción directa de las células infectadas, lo que favorece la eliminación

del virus, pero daña también los tejidos. Los polimorfonucleares liberan así mismo enzimas proteolíticas y, en el caso de los eosinófilos y de los basófilos, efectores solubles como los leucotrienos.

En la infección humana, la respuesta celular antivírica por linfocitos T citotóxicos se detecta al cabo de 10 días [70]; se ha establecido el papel de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la eliminación vírica en la infección experimental murina [71]. Pueden detectarse citocinas proinflamatorias en las secreciones respiratorias y el lavado broncoalveolar de pacientes infectados por el VRSh [72-74]. Tres de las citocinas que más se detectan (IL-8, RANTES y MIP-1 α [proteína inflamatoria de macrófagos 1 α]) están implicadas en la atracción y el reclutamiento de polimorfonucleares y eosinófilos. La proteína inflamatoria MIP-1 α , de origen macrófágico, es muy útil, dado que su concentración se ha correlacionado con el grado de desgranulación de los eosinófilos [72] y con la gravedad de la enfermedad [75]. Más recientemente, se ha destacado el papel de los receptores CD1T y de los receptores de tipo Toll (TL4) en la defensa natural contra el VRSh [76].

Mecanismos inmunopatológicos

También se ha implicado otros mecanismos inmunopatológicos en la génesis de las bronquiolititis [77].

Anticuerpos maternos

La presencia de anticuerpos maternos y el pico de incidencia de las formas graves de bronquiolititis en los lactantes pequeños sugieren que estos anticuerpos pueden causar una reacción inmunopatológica [78]. No obstante, hay más argumentos que demuestran que estos anticuerpos tienen una función más favorable que desfavorable:

- las formas graves están relativamente ausentes en las 5-6 primeras semanas de vida;
- existe una asociación entre las concentraciones bajas de anticuerpos anti-VRSh en el cordón umbilical y las formas graves;
- la inyección parenteral de anticuerpos neutralizantes anti-VRSh a los lactantes de riesgo garantiza una protección más que una intensificación de la enfermedad por VRSh.

IgE anti-VRSh

Algunos estudios demuestran que la concentración de IgE determinada en la convalecencia en las secreciones respiratorias de lactantes es más elevada en aquellos que presentan sibilancias o asma, y se correlaciona con el grado de hipoxia durante la fase aguda [79]. Se han encontrado concentraciones más elevadas de histamina y de leucotrienos en las secreciones de pacientes afectados por bronquiolititis o asma inducido por el VRSh que en aquellos con una neumonía o una infección de las vías respiratorias superiores [80]. La interacción entre el VRSh, las IgE y los eosinófilos llevaría a la secreción de factores solubles que intervienen en la broncoconstricción. Sin embargo, en estudios más recientes no se encuentra este incremento de la síntesis de IgE ni de desgranulación de los eosinófilos [81, 82].

Inmunidad celular, respuestas linfoproliferativas y actividad citotóxica

Estas acciones desempeñan una función destacada en la defensa contra el VRSh. Sin embargo, los estudios realizados en ratones demuestran que los linfocitos citotóxicos CD8+ (CTL) específicos del VRSh pueden tener también una acción desfavorable. Estos linfocitos, estimulados in vitro y transmitidos de manera pasiva, eliminan la infección persistente del pulmón de ratones irradiados o aceleran la eliminación del virus del pulmón de ratones infectados. No obstante, la eliminación a veces se acompaña de la aparición de lesiones pulmonares y de la muerte del animal. Los estudios realizados en ratones con reducción de linfocitos CD8+ o CD4+ demuestran que las dos subpoblaciones contribuyen a la vez a la curación y a las lesiones patogénicas, pero que la función esencial corresponde a los linfocitos CD8+ [71].

Respuesta CD4+ Th2

Otro factor que puede intervenir en la patogenia es el grado de estimulación de las subpoblaciones Th1 y Th2 de linfocitos CD4+. Puede evaluarse determinando el aumento de la síntesis de interferón (IFN) α , y de IL-4 e IL-5, respectivamente. En la infección experimental murina, la curación se asocia a una respuesta de linfocitos CD4+ y CD8+ en el lavado broncoalveolar y a la producción de IFN- α [83]. La inmunización de ratones BALB/c con un virus vacunal recombinante que expresa la proteína G (o con la vacuna inactivada con formol) conlleva una respuesta CD4+, con predominio de Th2. En estos animales, la inyección de VRSh natural conlleva la aparición de lesiones pulmonares y de eosinofilia, que pueden abolirse mediante la depleción de linfocitos T CD4+ o de citocinas Th2: IL-4 e IL-10 antes de la provocación. Por supuesto, este fenómeno es menos aparente en la infección natural, en la que la estimulación de los linfocitos T CD4+ está contrarrestada por la de los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos T CD8+. Otro límite de este modelo es que, en la infección murina, existe una etapa de sensibilización previa, algo que no se encuentra en la infección humana. Por el contrario, la infección es más rápida y más intensa en los lactantes que no han sufrido la infección con anterioridad, mientras que la reinfección suele ser mucho menos grave. Si se extrapola el modelo murino al ser humano, ciertas formas de bronquiolitis graves podrían asociarse a un desequilibrio entre las respuestas linfocíticas de tipo Th1 y Th2, a favor de esta última. Un estudio reciente demuestra que la síntesis de IFN- α está totalmente bloqueada en el sobrenadante de cultivos de linfomonocitos de niños infectados por el VRSh, en comparación con la síntesis de IL-4 y en un grupo de niños control [84]. En la infección humana, no se conocen los elementos que inician la orientación Th2 de los linfocitos CD4+. Entre las posibles causas, se encuentran las inherentes a la propia constitución del niño (como las características atópicas). Por ejemplo, la respuesta CD4+ de los recién nacidos suele orientarse de manera transitoria hacia la vía Th2, con una respuesta de CTL reducida [85]. Las causas se pueden relacionar con la inducción de diversas citocinas por los numerosos tipos de células infectadas (epiteliales, macrófagos) o la intervención de los linfocitos NK que proliferan de manera muy temprana después de la infección, además de elementos que pueden orientar hacia una respuesta de tipo Th1 o Th2. Como desencadenante del desequilibrio, puede citarse el papel de algunas cepas de VRSh que inducen una producción excesiva de glucoproteína G soluble [86]. Los linfocitos T activados específicamente por la glucoproteína G son células CD4+ de tipo Th2, y la síntesis excesiva de glucoproteína G puede constituir también un señuelo para el sistema inmunitario. En fechas recientes se ha planteado que una sensibilización prenatal al VRSh podría asociarse a formas más graves de bronquiolitis [87].

Reinfecciones por el VRSh

La infección por el VRSh es peculiar, dado que puede afectar al niño en presencia de anticuerpos maternos y a su facilidad de reinfectar a personas de cualquier edad [88]. Las reinfecciones por el VRSh pueden relacionarse con los siguientes elementos:

- el VRSh es un virus muy infeccioso y transmisible, que puede contaminar a todas las personas que entren en contacto estrecho con un portador;
- el desarrollo de la infección es rápido, lo que no permite que actúe la respuesta inmunitaria secundaria, como demuestra la ineficacia de los CTL CD8+ en la protección de la reinfección;
- el virus se replica en el epitelio respiratorio, donde el principal elemento de protección, la respuesta de IgA secretora, es de corta duración; las IgG séricas son relativamente ineficaces;
- la diversidad antigénica de los dos subgrupos de VRSh, en concreto respecto a la proteína G, es importante en los lactantes que parecen responder en mayor grado a la proteína G que a la proteína F [89]; la proteína G es un antígeno infrecuente que, quizá debido a su intensa glucosilación y a

su estructura no globular, induce la formación de anticuerpos de escasa actividad neutralizante; la forma soluble de la glucoproteína G puede actuar como señuelo para los anticuerpos y puede inducir también una desviación de la respuesta inmunitaria hacia la vía CD4+; la infección de los monocitos y los macrófagos puede bloquear algunas de sus funciones y la producción de inhibidor de IL-1 y de IL-10 puede disminuir la respuesta inmunitaria global [90]; algunos productos de los genes del VRSh pueden interferir con la respuesta inmunitaria: el lazo de cisteínas de la proteína G tiene una estructura similar al receptor del TNF y de este modo puede ser un antagonista del TNF.

■ Clínica y fisiopatología de las infecciones por metapneumovirus humano (MPVh)

Infección infantil por MPVh

La mayoría de los estudios se han realizado en niños hospitalizados por padecer una infección respiratoria aguda [91]. Es difícil comparar sus resultados, debido a las diferencias metodológicas en la población (país de origen, nivel socioeconómico), el carácter retrospectivo o prospectivo del análisis, el tipo de muestra, el período de estudio, etc.

La incidencia de la infección por el MPVh constituye por lo general el 5-10% de las causas infecciosas víricas en los niños hospitalizados por padecer una afección respiratoria baja, con un intervalo del 1,5-43% [91]. En los dos estudios retrospectivos, realizados en el hospital universitario de Caen, en muestras respiratorias en las que no se descubrió ningún virus, la frecuencia de infecciones por MPVh fue del 6,6 y del 5,8% en los inviernos de 2000-2001 y 2002-2003, respectivamente: parece que el nivel global de infecciones por MPVh es el mismo de un invierno a otro, como en el caso del VRSh. Si se compara la prevalencia de las infecciones por MPVh con la de las demás afecciones víricas, se observa que es menor que la de la infección por el VRSh (44%) y similar (13%) a la de las infecciones por virus influenza y rinovirus, y el doble de frecuente que la de las infecciones por parainfluenza humano (VPIh) o adenovirus (Fig. 3). La presencia de MPVh en niños asintomáticos parece ser escasa, pero es difícil analizar este fenómeno, dado que en el período invernal la mayoría de los niños pequeños pueden ser portadores de virus debido a una infección reciente, sobre todo si están en guarderías, al cuidado de niñeras o en el colegio. No obstante, al agrupar varios estudios realizados en afecciones no respiratorias, no se detectan más que dos MPVh en 1.282 muestras [92-94]. Recientemente, Williams et al han registrado en niños, entre 1976 y 2001, un 20 y un 15% de infecciones por MPVh en las afecciones de las vías respiratorias

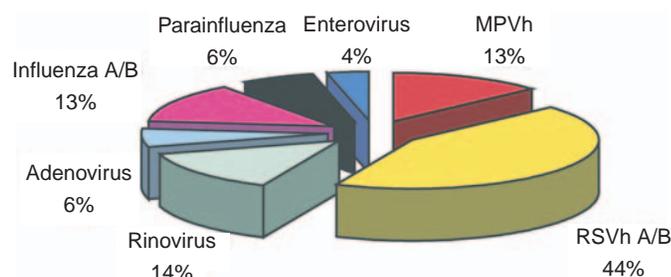


Figura 3. Prevalencia de la infección por metapneumovirus humano (MPVh) en la Baja Normandía en niños hospitalizados entre noviembre de 2002 y marzo de 2003. El porcentaje indicado es el calculado respecto al total de virus respiratorios detectados. VRSh: virus respiratorio sincitial humano.

inferiores y superiores, respectivamente, y en 86 muestras de niños asintomáticos sólo han encontrado el MPVh en 1 caso [95].

Los signos clínicos de las infecciones por MPVh en niños pequeños son comparables a los observados en la infección por VRSh. Incluyen signos de afecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores (rinitis, tos, disnea, sibilancias), y el diagnóstico final suele ser el de una bronquiolitis [92, 95-99]. En un estudio comparativo de 26 casos de infecciones por MPVh con una cohorte emparejada de lactantes infectados por el VRSh, Bach et al no encontraron diferencias significativas en lo referente a los motivos de hospitalización, los signos clínicos y la asistencia terapéutica [100]. Se han registrado otras manifestaciones clínicas, como otitis, conjuntivitis, dificultades en la alimentación, diarrea, vómitos, exantema y convulsiones febriles [92, 93, 101-103]. En algunos estudios se ha destacado el papel de esta infección en el desencadenamiento de crisis asmáticas [97, 100, 103], pero no se ha confirmado en ninguno [104]. Al comparar las infecciones por MPVh y VRSh, algunos autores observan que la infección por MPVh afectaría a niños de mayor edad y sería menos grave en lo que se refiere a la hipoxia o la neumonía [92, 93, 103, 104]. Por supuesto, es preciso confirmar estos datos.

Coinfecciones

La mayor parte de los virus respiratorios comparten las mismas características de estacionalidad y los mismos objetivos celulares. Por tanto, no es extraño encontrarlos asociados en una misma muestra. Además, las técnicas moleculares, que son las únicas que se utilizan hoy en día para buscar el MPVh, pueden detectar un estado de portador postagudo del virus más prolongado, en comparación con las técnicas tradicionales de diagnóstico (aislamiento en cultivo o inmunofluorescencia).

Existen controversias respecto al papel de un segundo virus asociado al MPVh como factor agravante de la afección respiratoria. Greensill et al señalan la gran frecuencia de coinfecciones por VRSh y MPVh; el 90% de los niños infectados por el VRSh y que sufren bronquiolitis graves estaba coinfectado por el MPVh [105]. Por el contrario, Maggi et al no observan un aumento de la frecuencia de bronquiolitis o de neumonías cuando se aísla un segundo virus respiratorio en niños infectados por el MPVh [106]. Laham et al no señalan ninguna coinfección por VRSh y MPVh en una cohorte de 373 lactantes que presentaban signos respiratorios [107]. En Canadá se ha registrado la asociación del MPVh al SDRa-CoV (coronavirus asociado al síndrome de dificultad respiratoria aguda) [108], aunque la hipótesis de la capacidad agravante de la coinfección vírica no se ha confirmado en la infección experimental del mono [109].

Infección por MPVh en pacientes inmunodeprimidos

En los pacientes inmunodeprimidos, niños o adultos, y en especial en los sometidos a trasplante de médula ósea, la infección por MPVh puede causar una neumonía intersticial y ser mortal [101, 110, 111].

Fisiopatología de la infección por el MPVh

Los modelos animales a menudo permiten estudiar la fisiopatología de la infección humana. Se han desarrollado poco en la infección por el MPVh.

■ Clínica y fisiopatología de las infecciones por virus parainfluenza humano

Los VPIh causan con frecuencia infecciones respiratorias infantiles. Puede producirse cualquier afección clínica, pero el

cuadro predominante es el de la bronquiolitis por VPIh3 y las laringotraqueítis agudas por VPIh1 y VPIh2 [112, 113].

Clínica

Tras un período de incubación de 3-5 días, las infecciones debidas al VPIh comienzan por una infección local de la nasofaringe, que se extiende con frecuencia a las vías respiratorias inferiores, y sobre todo a la laringe y a la tráquea en el caso del VPIh1 y VPIh2, y a los bronquios y bronquiolos en el caso del VPIh3 [114, 115]. Los signos clínicos habituales de las infecciones por VPIh son la rinitis y la tos. La fiebre es más frecuente con el VPIh3 (80%) que con el VPIh1 y el VPIh2 (50%). El VPIh3 causa el 45% de las infecciones infantiles por VPIh y casi todas las afecciones del lactante. La localización rinofaríngea (33%) es menos frecuente que la extensión a las vías respiratorias inferiores: laringitis (18%), bronquiolitis (36%), neumonías (12%) [114, 116]. Representa cerca del 3% de las infecciones de los niños pequeños hospitalizados [2]. Se han observado otras formas clínicas, muy infrecuentes: meningitis, síndrome de Reye, etc. [112, 117]. Las infecciones por el VPIh1 son menos habituales: del 20 al 30% de las infecciones infantiles por VPIh. En el cuadro clínico destacan las laringotraqueítis agudas con disnea (62%), pero a veces existe una afectación bronquial o pulmonar (25%) o rinofaringitis (13%) [114]. Las infecciones por VPIh2 y 4 son menos frecuentes. Las primeras son casi siempre laringotraqueítis agudas, y las segundas suelen ser infecciones rinofaríngeas banales, que en general no se identifican. No obstante, un estudio reciente destaca el papel del VPIh4 en las bronquiolitis y bronquitis del niño [118]. En adultos, el VPIh causa también afecciones de las vías respiratorias inferiores [119].

Fisiopatología

La fisiopatología de las bronquitis o de las laringotraqueítis agudas con disnea por VPIh del niño pequeño es comparable a la de las infecciones por VRSh; en la infección por VPIh3, en especial, existe hiperreactividad de la inmunidad celular y un aumento de la síntesis de inmunoglobulinas IgE específicas [120].



■ Bibliografía

- Bellon G. Bronchiolite aiguë. Histoire naturelle. *Arch Pediatr* 2001; **8**(suppl1):31-8.
- Freyth F, Quibriac M, Petitjean J, Daon F, Amiel ML. Les virus responsables d'infections respiratoires en pédiatrie. Bilan de 3480 aspirations nasales réalisées chez l'enfant en une période de six ans. *Ann Pediatr (Paris)* 1987; **34**:493-501.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 1653-68.
- Bellon G. De la bronchiolite aiguë virale du nourrisson à l'asthme de l'enfant. *Pediatrie* 1992; **47**:263-8.
- Dutau G. Complications de la bronchiolite. *Arch Pediatr* 2001; **8**(suppl1):58-69.
- Glezen WP, Taber LH, Franck AL. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; **140**:543-8.
- Bellon G. Bronchiolite aiguë du nourrisson. Définition. *Arch Pediatr* 2001; **8**(suppl1):25-30.
- Gerbeaux J, Regnard J, Tournier G, Hureau JM, Bricout F, Grunberg J. Rhino-broncho-pulmonary infections due to syncytial respiratory virus in children. *Ann Pediatr (Paris)* 1970; **17**:760-8.
- Klein BS, Dollette FR, Yolken RH. The role of respiratory syncytial virus and other pathogens in acute otitis media. *J Pediatr* 1982; **101**:16-20.
- Jacomot C, Burgard M, Godeaut E, Blanche S, Hubert P, Deblic J, et al. Les infections sévères à HRSV. Étude de 87 enfants hospitalisés au cours d'une épidémie. *Arch Fr Pediatr* 1989; **46**:573-8.
- Tournier G. Le HRSV, agent pathogène de l'appareil respiratoire. *Pediatrie* 1991; **46**(suppl):5-9.

- [12] Hall CB, Kopleman AE, Douglas RG, Geiman JM, Meagher MP. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1979;**300**: 393-6.
- [13] Krasinski K. Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1985;**4**:250-7.
- [14] Navas L, Wang E, De Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children: Pediatric investigators collaborative network on infections in Canada. *J Pediatr* 1992;**121**: 348-54.
- [15] Hall CB, Hall WJ, Gala CL, MacGill FB, Leddy JP. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984;**105**:358-64.
- [16] Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990;**168**(suppl):414-21.
- [17] Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Toutain F, Duhamel JF. Allergie respiratoire et virus. *Arch Pediatr* 1999;**6**(suppl1):29-34.
- [18] Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1988;**113**:266-71.
- [19] Bourrillon A, Aujard Y, Costa M, Gaudelus J. Bronchiolites aiguës du nourrisson. In: *Journées parisiennes de pédiatrie. Évaluation clinique et caractères de gravité*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999. p. 227-35.
- [20] Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1996;**74**:165-71.
- [21] Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003;**143**(suppl5):S112-S117.
- [22] Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;**113**: 826-30.
- [23] Young S, O'Keefe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995;**72**:16-24.
- [24] Blanco-Quiros A, Gonzalez H, Arranz E, Lapena S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1999;**28**:175-80.
- [25] Lofgren J, Ramet M, Renko M, Marttila R, Hallman M. Association between surfactant protein A gene locus and severe syncytial virus infection in infants. *J Infect Dis* 2002;**185**:283-9.
- [26] Hull J, Ackerman H, Isles K, Sen S, Tho Mson A, Kwiatkowski D. Unusual haplotype structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:413-9.
- [27] Choi EH, Lee HJ, Yoo T, Chanock SJ. A common haplotype of interleukin 4 gene IL-4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korea. *J Infect Dis* 2002;**186**:1207-11.
- [28] Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996;**74**:50-2.
- [29] Respiratory syncytial virus infection: admission to hospital in industrial, urban, and rural areas. Report to the Medical Research Council Subcommittee on Respiratory Syncytial vaccines. *BMJ* 1978;**2**: 796-8.
- [30] Becker S, Soukup JM. Exposure to urban air particulates alters the macrophage-mediated inflammatory response to respiratory viral infection. *J Toxicol Environ Health A* 1999;**57**:445-57.
- [31] Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD, et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;**28**:451-63.
- [32] McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase the risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;**140**:806-12.
- [33] Gurkan F, Kiral E, Dagli F, Karakoc F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. ERS Annual Congress, 1996 sept 7-11; Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 1996;**9**(suppl23):246-7.
- [34] Brouard J, Freymuth F, Constantini S, Petitjean J, De Schrevel G, Duhamel JF. Prévalence et aspects cliniques de l'infection par les sous-types A et B du virus respiratoire syncytial. *Arch Fr Pediatr* 1993;**50**: 639-43.
- [35] Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990;**162**:1283-90.
- [36] Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997;**175**:814-20.
- [37] Kneyber MC, Brandenburg AH, Rothbarth PH, De Groot R, Ott A, Van Steensel-Moll HA. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Arch Dis Child* 1996;**75**:137-40.
- [38] Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS. Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis* 2002;**186**:839-42.
- [39] McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:815-9.
- [40] Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997;**77**:508-11.
- [41] Brandenburg AH, Van Beek R, Osterhaus AD, Claas EC. G protein variation in respiratory syncytial virus group A does not correlate with clinical severity. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:3849-52.
- [42] Sato M, Saito R, Sakai T, Sano Y, Nishikawa M, Sasaki A, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:36-40.
- [43] Hall CB, Douglas GR, Geiman JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975;**132**:151-6.
- [44] Buckingham SC, Bush AJ, Devincenzo JP. Nasal quantity of respiratory syncytial virus correlates with disease severity in hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:113-7.
- [45] Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F, et al. Illness severity, viral shedding, and antibody response in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002;**185**:1011-8.
- [46] Gueudin M, Vabret A, Petitjean J, Gouarin S, Brouard J, Freymuth F. Quantitation of respiratory syncytial virus RNA in nasal aspirates of children by real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2003;**109**:39-45.
- [47] Devincenzo JP, Saleeby CM, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005;**191**:1861-8.
- [48] Bairan AC, Cherry JD, Fagan LF, Codd JE. Complete heart block and respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1974;**127**:264-5.
- [49] Griffin N, Keeling JW, Tomlinson AH. Reye's syndrome associated with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1979;**54**: 74-6.
- [50] Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;**340**:260-4.
- [51] Moyse E, Lyon M, Cordier G, Mornex JF, Collet L, Froehlich P. Viral RNA in middle ear mucosa and exudates in patients with chronic otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;**126**: 1105-10.
- [52] Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;**13**:131-9.
- [53] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;**310**: 1225-9.
- [54] Hall CB, Powell KR, Macdonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC. Respiratory syncytial virus infection in children with immunocompromised function. *N Engl J Med* 1986;**315**:77-81.
- [55] Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, Storch GA, Osborne B, Gleaves CA. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992;**165**:987-93.
- [56] Brouard J, Vabret A, Duhamel JF, Freymuth F. Physiopathologie et immunologie de l'atteinte pulmonaire lors des bronchiolites aiguës du nourrisson. *Rev Interne Pédiatr* 1995;**26**:8-14.
- [57] Pothier P, Agnello D, Manoha-Bourgeois C, Sixt N. Physiopathologie de la bronchiolite à virus respiratoire syncytial. *Virologie* 2003;**7**: S145-S155.

- [58] Mills 5th J, Van Kirk JE, Wright PF, Chanock RM. Experimental respiratory syncytial virus infection of adults. Possible mechanisms of resistance to infection and illness. *J Immunol* 1971;**107**:123-30.
- [59] Domurat F, Roberts NJ, Walsh EE, Dagan R. Respiratory syncytial virus infection of human mononuclear leukocytes in vitro and in vivo. *J Infect Dis* 1985;**152**:895-902.
- [60] O'Donnell DR, McGarvey MJ, Tully JM, Balfour-Lynn IM, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus RNA in cells from the peripheral blood during acute infection. *J Pediatr* 1998;**133**:272-4.
- [61] Neilson KA, Yunis EJ. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol* 1990;**10**:491-502.
- [62] Gardner PS, McQuillin J, Court S. Speculation on pathogens in death from respiratory syncytial virus infection. *BMJ* 1970;**1**:327-30.
- [63] Ward KA, Lambden PR, Ogilvie MM, Watt PJ. Antibodies to respiratory syncytial virus polypeptides and their significance in human infection. *J Gen Virol* 1983;**64**:1867-76.
- [64] Brandenburg AH, Neijens HJ, Osterhaus AD. Pathogenesis of RSV lower respiratory tract infection: implications for vaccine development. *Vaccine* 2001;**19**:2769-82.
- [65] Hessel T, Openshaw PJ. The effect of IL-12 treatment on vaccine-enhanced illness during infection with respiratory syncytial virus. *Dev Biol Stand* 1998;**92**:179-85.
- [66] Everard ML, Swarbrick A, Wraitham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994;**71**:428-32.
- [67] Kim CK, Chung CY, Choi SJ, Kim DK, Park Y, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cellular composition in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2000;**137**:517-22.
- [68] Smith PK, Wang SZ, Dowling KD, Forsyth KD. Leucocyte populations in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2001;**37**:146-51.
- [69] Garofalo RP, Kimpfen JLL, Welliver RC, Ogra P. Eosinophilic degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992;**120**:28-32.
- [70] Chiba Y, Hisgashidato Y, Suga K. Development of cell-mediated cytotoxic immunity to respiratory syncytial virus following naturally acquired infection. *J Med Virol* 1989;**28**:133-9.
- [71] Graham BS, Bunton LA, Wright PF, Karzon DT. Role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of primary infection and rechallenge with respiratory. *J Clin Invest* 1991;**88**:1026-33.
- [72] Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB. Respiratory syncytial virus - induced chemokine expression in the lower airways: eosinophil recruitment and degranulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1918-24.
- [73] Jafri HS. Role of chemokines in respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:454-6.
- [74] Mobbs KJ, Smyth RL, O'Hea U, Ashby D, Ritson P, Hart CA. Cytokines in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2002;**33**:449-52.
- [75] Garofalo RP, Patti J, Hintz KA, Hill V, Ogra PL, Welliver RC. Macrophage inflammatory protein-1alpha (not T helper type 2 cytokines) is associated with severe forms of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2001;**184**:393-9.
- [76] Haynes LM, Moore DD, Kurt-Jones EA, Finberg RW, Anderson LJ, Tripp RA. Involvement of toll-like receptors 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus. *J Virol* 2001;**75**:10730-7.
- [77] Openshaw PJ. Immunopathological mechanisms in respiratory syncytial virus disease. *Springer Semin Immunopathol* 1995;**15**:187-201.
- [78] Attree O, Tourangeau F, De Saint-Maur G, Alvarez-Vega M, Nicolas JC, Garbarg-Chenon A, et al. Bronchiolites à HRSV chez le tout jeune enfant et anticorps maternels transmis. *Arch Fr Pediatr* 1988;**45**:791-3.
- [79] 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**:841-6.
- [80] Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988;**24**:504-7.
- [81] Everard ML, Fox G, Walls AR, Quint D, Fifield R, Walters C, et al. Tryptase and IgE concentrations in the respiratory tract of infants with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995;**72**:64-9.
- [82] Toms GL, Quinn R, Robinson JW. Undetectable IgE responses after respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1996;**74**:126-30.
- [83] Hessel T, Spender LC, Georgiou A, O'garra A, Openshaw PJ. Th1 and Th2 cytokine induction in pulmonary T cells during infection with respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 1996;**77**:2447-55.
- [84] Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, Simon V, Escobar AM, Gaggero A, et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2 like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**:190-5.
- [85] Reen DJ. Activation and functional capacity of human neonatal CD4 T-cells. *Vaccine* 1998;**16**:1401-8.
- [86] Hendricks DA, Baradaran K, McIntosh K, Patterson JL. Appearance of a soluble form of the G protein of respiratory syncytial virus in fluids of infected cells. *J Gen Virol* 1987;**68**:1705-14.
- [87] Legg JP, Jones CA, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. A hypothesis: antenatal sensitisation to respiratory syncytial virus in viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2002;**86**:431-3.
- [88] Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel JC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991;**163**:693-8.
- [89] Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe Jr. JE, Boyce TG, et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000;**182**:1331-42.
- [90] Panuska JR, Merolla R, Rebert NA, Hoffmann SP, Tsivitsse P, Cirino NM, et al. Respiratory syncytial virus induces interleukin-10 by human alveolar macrophages: suppression of early cytokine production and implications for incomplete immunity. *J Clin Invest* 1995;**96**:2445-53.
- [91] Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:983-90.
- [92] Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:634-40.
- [93] Van den Hoogen BG, Van Doornum GJ, Fockens JC, Cornelissen JJ, Beyer WE, de Groot R, et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalised patients. *J Infect Dis* 2003;**188**:1571-7.
- [94] Wilbrink B, Van Den Hoogen BG, Dekker D, Boswijk H, Van Der Nat H, Heijnen ML. Humaan Metapneumovirus, een nieuw ontdekt virus; voorkomen in de ARI-EL studie. *Infectieziekten Bull* 2002;**9**:360-1.
- [95] Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;**350**:443-50.
- [96] Freymouth F, Vabret A, Legrand L, Etteradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**:92-4.
- [97] Jartti T, Van Den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;**360**:1393-4.
- [98] Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:700-5.
- [99] Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R, Fiedler M, Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:3043-5.
- [100] Bach N, Cuvillon D, Brouard J, Lafay F, Freymuth F, Legrand L, et al. Infections respiratoires aiguës à metapneumovirus humain chez l'enfant : études descriptives et comparative avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 2004;**11**:212-5.
- [101] Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Cote S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus; a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;**186**:1330-4.
- [102] Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003;**111**:1407-10.

- [103] Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:628-33.
- [104] Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis* 2003;**187**:1314-8.
- [105] Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:372-5.
- [106] Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S, et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2987-91.
- [107] Laham FR, Israele V, Casellas JM, Garcia AM, Lac Prugent CM, Hoffman SJ, et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 2004;**189**:47-56.
- [108] Chan PK, Tam JS, Lam CW, Chan E, Wu A, Li CK, et al. Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:1058-63.
- [109] Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;**423**:240.
- [110] Cane PA, van den Hoogen BG, Chakrabarti S, Fegan CD, Osterhaus AD. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:309-10.
- [111] Pelletier G, Dery P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:976-8.
- [112] Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:242-64.
- [113] Kaditis AG, Wald ER. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998;**17**:827-34.
- [114] Downham MA, McQuillin J, Gardner PS. Diagnosis and significance of parainfluenza virus infections in children. *Arch Dis Child* 1979;**49**:8-15.
- [115] Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer C, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979;**95**:183-90.
- [116] Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;**140**:34-40.
- [117] Arguedas A, Stutman HR, Blanding JG. Parainfluenza type 3 meningitis. *Clin Pediatr* 1990;**29**:175-8.
- [118] Billaud G, Morfin F, Vabret A, Boucher A, Gillet Y, Crassard N, et al. Human parainfluenza type 4 infections: a report of 20 cases from 1998 to 2002. *J Clin Virol* 2005;**34**:48-51.
- [119] Marx A, Gary HE, Marston BJ, Erdman DD, Breiman RF, Torok TJ, et al. Parainfluenza virus infection among adults hospitalized for lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:134-40.
- [120] Welliver RC, Wong DT, Middleton E, Sun M, McCarthy N, Ogra PL. Role of parainfluenza virus specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J Pediatr* 1982;**101**:889-96.

F. Freymuth (freymuth-f@chu-caen.fr).

Laboratoire de virologie humaine et moléculaire, centre hospitalier universitaire, avenue Georges-Clémenceau, 14033 Caen cedex, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Freymuth F. Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : clinique et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-285-A-10, 2007.

Disponible en www.emc-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos / Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Autoevaluación