



¿Es la patogenia del virus sincitial respiratorio humano un factor de riesgo para el desarrollo de asma infantil?

Alejandro García Cervantes^a, Rocío Tirado Mendoza^b, Javier R. Ambrosio^{c*}

Resumen

El virus sincitial respiratorio humano (VSRh) es considerado como el principal agente causal de infecciones del tracto respiratorio en niños. Su presentación clínica varía en cuanto a la gravedad: desde infecciones no complicadas de la vía aérea superior en adultos y niños sanos, hasta bronquiolitis y bronconeumonía en niños con factores de riesgo y menores de 2 años. Perteneciente a la familia *Pneumoviridae* y al género *Orthopneumovirus*, el VSRh es un virus envuelto que contiene un genoma de ácido ribonucleico (RNA) monocatenario de polaridad negativa, que codifica para 7 proteínas estructurales (G, F, SH, M, P, N y L) y 4 no estructurales (NS1, NS2, M1, M2). La presencia del virus se ha considerado como

factor de riesgo para el desarrollo de asma infantil, que es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea caracterizada por episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea inferior ante estímulos ambientales generalmente inocuos. El riesgo de desarrollar asma aumenta si la primoinfección sucede a edad temprana y si hay factores de riesgo como prematuridad y broncodisplasia pulmonar. En México, debido a la morbilidad y mortalidad asociada al VSRh, y como profilaxis en pacientes de alto riesgo; desde el año 2008, se recomienda el uso del biofármaco pavalizumab. El objetivo de la presente revisión es describir los factores asociados a la patogénesis VSRh que podrían estar implicados en el desarrollo del asma infantil y, con ello, plantear que población está en riesgo. Para estos fines, se presenta un breve análisis de la biología del virus, la respuesta inmune que se induce durante la infección, así como aquellos fármacos aprobados en México para el tratamiento y profilaxis de infecciones asociadas al VSRh.

Palabras clave: Virus sincitial respiratorio, enfermedades virales, bronquiolitis, hiperreactividad bronquial, asma.

Is the pathogenesis of the human respiratory syncytial virus a risk factor for the development of childhood asthma?

Abstract

The human respiratory syncytial virus (hRSV) is the main pathogen of respiratory tract infections in children. The se-

^aMédico pasante en servicio social. Programa MEDICI-FES Iztacala. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^bDoctor en Ciencias. Profesora e investigadora de Virología. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^cDoctor en Ciencias. Profesor de la Cátedra de Inmunología Básica y Clínica. Coordinador de Investigación. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Javier R. Ambrosio.

Correo electrónico: jrah@unam.mx

Recibido 09-ago-2017. Aceptado: 29-nov-2017.

verity of the infection depends on its clinical severity: from uncomplicated upper airway infections, in healthy adults and children, to bronchiolitis and bronchopneumonia that could be developed in children younger than 2 years with risk factors. The virus belongs to the *Pneumoviridae* family and *Orthopneumovirus* genus, it is an enveloped virus with a single-stranded RNA genome with a negative polarity that codifies 7 structural proteins (G, F, SH, M, P, N and L) and four non-structural proteins (NS1, NS2, M1, M2). The viral infection has been considered as a risk factor for the development of childhood asthma, which is the most common airway inflammatory disease in children and is characterized by recurrent episodes of lower airway obstruction in the presence of harmless environmental stimuli. The risk increases if the primary infection occurs at an early age and in risk factors such as prematurity and pulmonary broncho-dysplasia. Due to the morbidity and mortality associated with hRSV, since 2008, the use of biopharmaceuticals as Palivizumab for prophylaxis in high-risk patients has been approved. The present review aims to present those factors that could be involved in the development of childhood asthma and their possible link to the presence of hRSV. In addition, we intend to present the potential risks in the population. For a better comprehension of the virus, we present a brief analysis of the viral structure, the induced immune response against the viral infection and the approved drugs in Mexico for treatment and prophylaxis against hRSV.

Key words: *Respiratory syncytial virus, virus diseases, bronchiolitis, bronchial hyperreactivity, asthma.*

INTRODUCCIÓN

El virus sincitial respiratorio humano (VSRh), en niños menores de 2 años de edad, es el principal agente etiológico de las infecciones respiratorias bajas como bronquiolitis (50-90% de los casos), neumonía (5-40% de los casos) y traqueítis (10-30% de los casos). Las infecciones que produce son de mayor gravedad en niños que aún no alcanzan el primer año de vida y en aquellos con factores de riesgo como prematuridad, cardiopatía congénita y broncodisplasia pulmonar¹. En México, aunque no existen reportes epidemiológicos de VSRh, en el año 2016 se reportó (por análisis de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] de punto final de muestras obtenidas por hisopado faríngeo) que 40%

de pacientes pediátricos presentaban infección respiratoria aguda inferior y que había una incidencia de 45% para VSRh, de 13% para metapneumovirus humano (MPVh) y de 38% para una coinfección entre VSRh y MPVh².

Las infecciones virales por VSRh que ocurren antes del año de vida y que requieren hospitalización, pueden dañar el pulmón y alteran el proceso de alveolización. El daño pulmonar se asocia a apoptosis de células epiteliales infectadas, lo que origina la exposición de la membrana basal a la luz de la vía aérea y por ello, el pulmón presenta diversos procesos de reparación, tales como: depósito de matriz extracelular adicional, proliferación de células epiteliales, y migración y diferenciación de células progenitoras. Luego, debido a los procesos repetidos de daño y reparación, se puede generar fibrosis, así como remodelado de la vía aérea con pérdida de su elasticidad y que podría inducir al desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma alérgica^{3,4}.

El asma es la enfermedad inflamatoria de los pulmones más frecuente en la población en general⁵. Su cuadro clínico incluye una amplia variedad de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica, tos e intolerancia al ejercicio, que varían en intensidad, y que se desencadenan en respuesta a estímulos externos⁵. La mayoría de los casos de asma comienzan en la niñez, en asociación con sensibilización dependiente de IgE hacia alérgenos ambientales, y en general se acompaña de algunas comorbilidades que incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis vernal, dermatitis atópica y alergias alimentarias. Otra variedad de asma, que se desarrolla preferentemente en la vida adulta, se manifiesta con situaciones patológicas distintas como reflujo gastroesofágico, obesidad, ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y tabaquismo; sin embargo, dado que su origen etiopatogénico es distinto al asma infantil⁵, no se analiza en la presente revisión.

No solo los procesos de daño y reparación que ocasiona la infección por VSRh podrían favorecer el aumento del riesgo de desarrollar asma alérgica, otros factores implicados en la patogénesis viral también lo podrían inducir, tales como los ocasionados por el desbalance inmunológico que se pre-

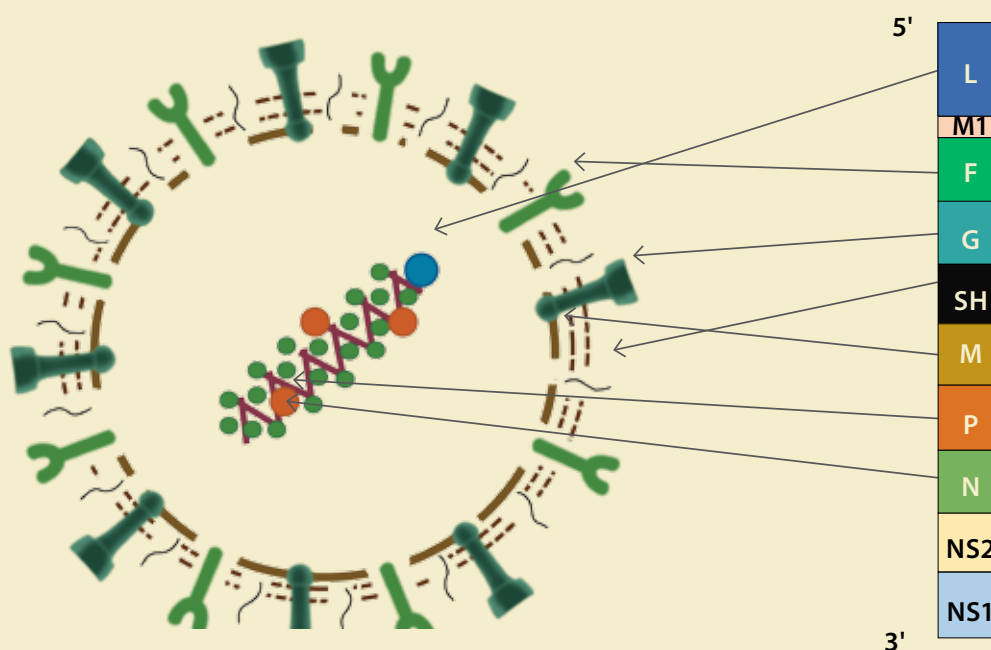


Figura 1. Estructura del virus sincitial respiratorio humano

Es un virus envuelto pleomórfico, que contiene un genoma ARN monocatenario de polaridad negativa (5'-3'), con 10 genes que codifican para 11 proteínas, 7 estructurales: L (polimerasa viral), F (proteína de fusión), G (proteína de anclaje), SH (proteína pequeña hidrofóbica), P (fosfoproteína), N (nucleoproteína) y M (proteína de matriz), y 4 no estructurales: NS1 y NS2 (bloquean IFN-1), y el factor M1/M2 (realizan el switch de transcriptasa a replicasa de la polimerasa viral). Fuente: <http://www.somersault1824.com/resources/>

senta en la respuesta inmune adaptativa Th1/Th2, así como la inhibición de la función de las células Th reguladoras (ThReg)⁶. Por consiguiente, con la presente revisión se busca hacer notar que diferentes aspectos patológicos podrían estar asociados a la infección por VSRh, los cuales podrían favorecer el aumento del riesgo de desarrollo de asma alérgica, y para ello se hace énfasis en la biología del virus, la fisiopatología de la infección asociada al tipo de respuesta inmune, los fármacos más utilizados en la profilaxis y, asimismo, se plantea cuál es la asociación entre la infección por VSRh y el desarrollo de asma.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VSRh

El VSRh pertenece al orden de los mononegavirales, a la familia *Pneumoviridae* y al género *Orthopneumovirus*. Es el principal agente causal de bronquiolititis y bronconeumonía en niños menores de 2 años con factores de riesgo (tales como displasia broncopulmonar y afecciones congénitas cardia-

cas), de infecciones respiratorias agudas del tracto superior en adultos y niños inmunocompetentes, y de neumonía viral grave en pacientes que reciben terapia inmunosupresora para trasplante de órgano sólido y de células madre hematopoyéticas⁷. Morfológicamente, es un virus envuelto de 130-300 nm de diámetro, con genoma ácido ribonucleico (RNA) monocatenario de cadena negativa, de 15,222 nucleótidos que forman 10 genes y que codifican para 11 proteínas, de las cuales 7 son estructurales (G, F, SH, M, P, N y L) y 4, no estructurales (NS1, NS2, M1, M2) (**figura 1, tabla 1**). De éstas últimas, se sabe que NS1 y NS2 tienen funciones inmunomoduladoras porque bloquean la señalización intracelular del interferón alfa (IFN- α) al inhibir la proteína Stat-2 (del inglés *signal transducer and activator of transcription 2*), que se transloca al núcleo en respuesta a IFN α/β y funciona como activador de la transcripción⁸. Otros factores intracelulares inhibidos por NS1 y NS2 son el IRF-3 (del inglés *interferon regulatory factor 3*) y el NF- κ B (*nuclear*

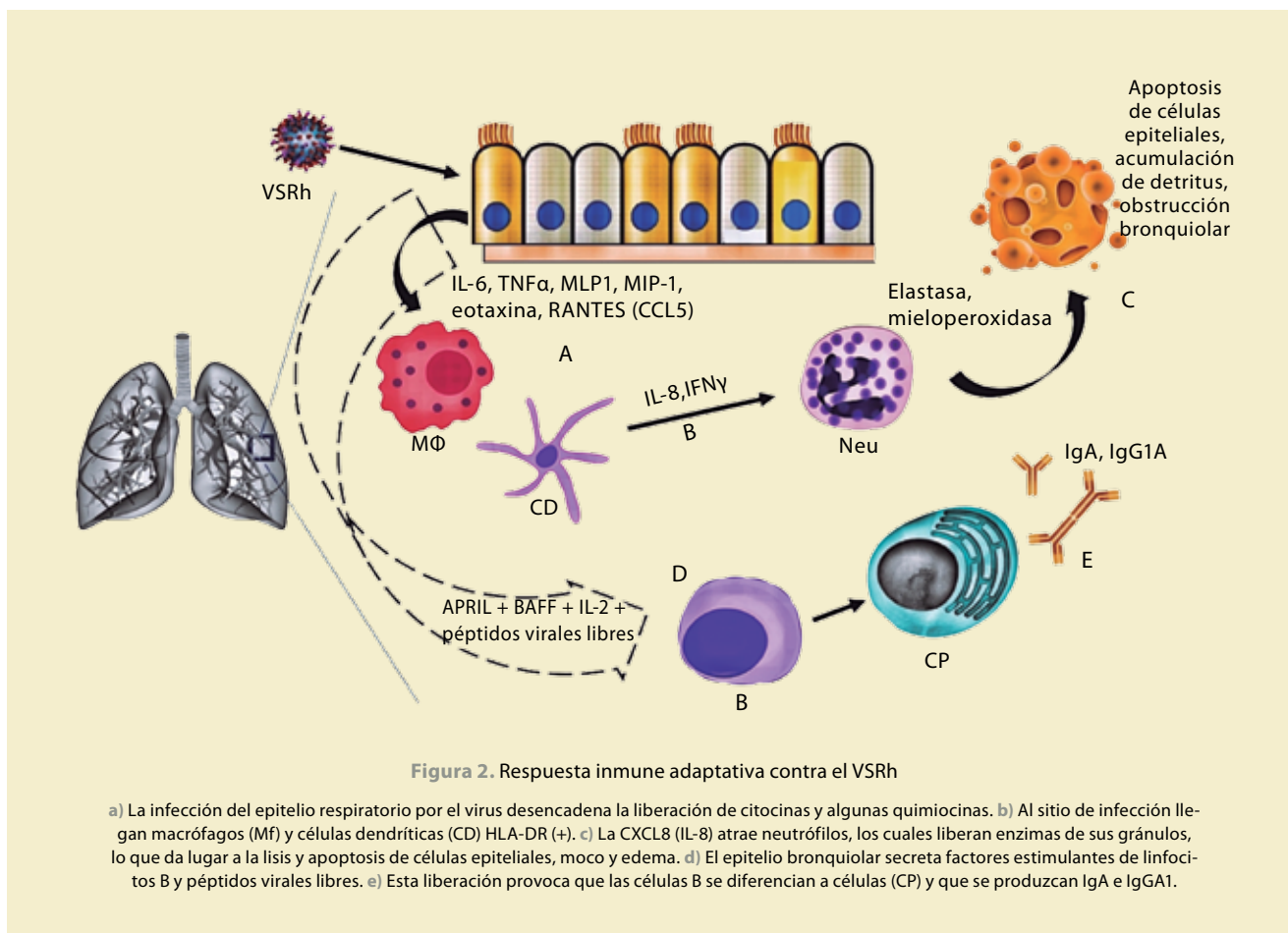
Proteína		Características especiales
Estructurales		
Complejo ribo-nucleoproteico	Fosfoproteína (P)	Cofactor de la proteína RNA polimerasa. Facilita la función de replicasa y transcriptasa viral. Se encuentra unida por fuerzas hidrófobas a la proteína N
	Nucleoproteína (N)	Sus abundantes monómeros conforman la cápside viral, donde se encuentra el genoma viral
	Polimerasa viral (L)	Dependiente de RNA, se encarga de la transcripción y replicación del genoma viral
Proteína de matriz		Participa en la morfogénesis del virión interactuando mediante fuerzas no covalentes en las proteínas F y N
Proteína de anclaje (G)		Es la encargada de la unión del virus a la célula huésped; tiene como principales ligandos al HPS y a CX3XC
Proteína de fusión (F)		Media la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula huésped. Tiene como principales ligandos a la nucleolina y al TLR-4. Es el blanco terapéutico del palivizumab
Pequeña hidrófoba (SH)		Podría participar en la fusión celular, en el cambio de permeabilidad de la membrana o el bloqueo de la apoptosis de células infectadas mediado por TNF α . El papel principal aún se desconoce
No estructurales		
NS1 y NS2		Bloquean la señalización del IFN-1 al inhibir a la proteína Stat-2. Posiblemente son las responsables del desequilibrio Th1/Th2
Factor M2-1		Es un antiterminador de la transcripción, esencial para la viabilidad del virus
Factor M2-2		Actúa como un factor regulador implicado en el equilibrio entre la replicación y la transcripción del RNA. Ambos factores son codificados por el gen M2

HPS: heparán sulfato; IFN-1: interferón 1; NS1 Y NS2: non structural 1 y 2; RNA: ácido ribonucleico; TLR-4: receptor tipo toll 4; TNF: factor de necrosis tumoral.

factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), que son los responsables de la transcripción de IFN- α/β y otras citocinas como las RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), cuya función como quimiocinas es importante porque ayuda a atraer células T, eosinófilos y basófilos durante la respuesta inmune antiviral⁹.

Las proteínas virales como la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P) y la RNA polimerasa (L) forman un complejo con el RNA viral conocido como complejo ribonucleoproteico. La asociación de estas proteínas determina el que la fosfoproteína P funcione como cofactor de la proteína L (tanto en su función de replicasa y transcriptasa viral) e interactúe, mediante fuerzas hidrofóbicas, con la proteína N para conformar la totalidad de la cápside viral. Por otra parte, la proteína de matriz (M) interactúa con la nucleocápside y la proteína F y con ello se regula el proceso de morfogénesis del virión. Finalmente, dado que las proteínas G, F y SH son glucoproteínas de superficie (que además son es-

tructurales y transmembranales) su función es mediar la entrada del virus a la célula hospedera¹⁰. La proteína G tiene como ligandos al heparán sulfato (HPS) y al receptor de la quimiocina CX3C (CX3CR1); mientras que el HPS es un glucosaminoglucano abundante en la membrana de numerosos tipos celulares, el CX3CR1 interacciona con mayor afinidad con su quimiocina respectiva en el epitelio broncopulmonar. A diferencia de estas proteínas, la proteína F de los virus se une a la nucleolina y al receptor tipo toll 4 (TLR-4, por sus siglas en inglés, *toll like receptor*). La principal forma de expresión de la nucleolina es en el nucléolo celular, pero también puede expresarse en la membrana plasmática y, con ello, favorecer la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula huésped¹¹. La interacción del TLR-4 con el VSRh se asocia con el inicio de la activación de la respuesta inmune innata hacia este tipo de virus. Se desconoce cuál es el papel biológico de la proteína pequeña SH, aunque algunos estudios sugieren que podría participar en varios



aspectos como: la fusión celular, en el cambio de permeabilidad de la membrana y el bloqueo de la apoptosis mediada por $TNF-\alpha$ ¹². El factor M2 es una proteína codificada por el gen M2; este gen tiene la peculiaridad de que cuenta con 2 marcos de lectura ORF (*open reading frame*) y ello da origen para que el producto del primer marco de lectura sea una proteína M2-1, que es un antiterminador de la transcripción esencial para la infectividad del virus. El segundo marco de lectura codifica para la proteína M2-2, que actúa como un factor regulador implicado en el equilibrio entre la replicación y la transcripción del RNA¹³. La evasión de la respuesta inmune innata de los VSRh está basada en la expresión de las proteínas no estructurales NS1 y NS2, ya que participan en el bloqueo de la proteína Stat-2 y de los factores IRF-3 y $NF\kappa-B$ que ya se han descrito anteriormente.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RESPUESTA INMUNE ANTE LA INFECCIÓN POR VSRh

La respuesta inmune frente a una infección natural por VSRh puede ser tanto de tipo humoral como celular (**figura 2**). Sin embargo, dado que se genera una inmunidad humoral incompleta, ésta se ve reflejada por la presencia de infecciones recurrentes tanto en la infancia como en la vida adulta, en donde los adultos mayores presentan una forma severa de infección⁵. Como se muestra en la **figura 2**, el blanco primario del VSRh son las células epiteliales, con lo que el virus gana su replicación. Son las proteínas G y F las que interactúan con diferentes receptores celulares, como glicosaminoglicanos, lectinas tipo C y los receptores inmunitarios CX-3CR1 y TLR-4. Luego, una vez que las células han sido infectadas; el genoma viral interactúa con los TLR 2 y 6 y ello hace que se active el factor nuclear

kappa b (NF- κ B) y se mueva al núcleo celular para que se activen los genes correspondientes y se secreten una amplia variedad de mediadores solubles proinflamatorios y/o quimioatrayentes como IL-1, IL-6, IL-11, CXCL10, CXCL8, CCL-5, MCP-1, MIP-1 α , TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), IFN- α/β y el factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Además se induce a la secreción de las proteínas del surfactante (SP-A) y colectina, que funcionan como opsoninas¹⁴ en la fase de respuesta inmune innata.

Esta respuesta inicial promueve la migración de células inmunitarias como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas (CD) vírgenes HLA-DR+ y células NK. Esto origina una infiltración leucocitaria masiva dentro de los pulmones, hay liberación de elastasa y mieloperoxidasa (MPO) por parte de los neutrófilos, lo que condiciona la apoptosis de las células epiteliales y la liberación de detritus y moco dentro de la luz bronquiolar. Las CD y los macrófagos atraídos hacia el sitio de infección, fagocitan y procesan partículas virales, con la posterior secreción de CXCL8 y la atracción de neutrófilos adicionales¹⁵. La migración de neutrófilos hacia el epitelio bronquiolar se asocia con signos y síntomas severos durante la bronquiolitis. Esto puede ser explicado por la apoptosis del epitelio condicionado por la liberación de MPO neutrofílico y, además, por la formación de redes extracelulares tipo NET (*neutrophil extracellular traps*), compuestas por hebras de DNA neutrofílico y enzimas, como MPO, elastasa y catepsina G, cuya principal función es atrapar partículas infecciosas y facilitar su fagocitosis¹⁶. Recientemente, se ha establecido que los neutrófilos son críticos para la activación de macrófagos alveolares durante la respuesta inmune a infecciones virales respiratorias como las producidas por influenza; esto se debe a que dentro de los macrófagos estimulados hay una activación del inflammasoma del tipo NLRP3, y que ello conlleva a una función proinflamatoria (con la liberación de IL1 β principalmente) que puede promover más activación de los macrófagos y favorecer el desarrollo de asma¹⁷.

En el caso de las células dendríticas activadas o plasmocitoides (CDp) HLA-DR+, ellas migran cargando a los antígenos virales hacia los ganglios

linfáticos y ahí proceden a la presentación de antígeno. Luego, como éstas células se activan, secretan IL-12, IL-18 e IFN γ (así como sucede con los macrófagos) y ello favorece la activación y el reconocimiento de antígeno por parte de células CD8+ (también conocidas como células citotóxicas o CTL). Estas CTL se infiltran el epitelio bronquiolar y se encargan del aclaramiento viral, así como de la destrucción de células epiteliales infectadas por la secreción de granzima B. Sin embargo, se ha establecido que durante los estadios iniciales de la infección y en conjunto con la elevación de la carga de neutrófilos en el epitelio bronquiolar, existe una anergia linfocitaria pasajera mediada por el virus. Se ha establecido que una posible causa de ello es la activación de la proteína transmembranal CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico) con localización en los linfocitos T y que es reconocida por el complejo B7 expresado en las CDp. Esto condiciona que se presente una caída en el número de células Th reguladoras (ThReg), Th1 y Th foliculares (ThFol), lo cual se refleja en la calidad de la respuesta inmune^{18,19}. Aun cuando la respuesta inmunitaria contra VSRh induce a la activación de los linfocitos T CD8+ con la intención de favorecer la erradicación del virus, en las infecciones severas se genera una respuesta Th2 exacerbada, con lo que se retrasa la eliminación de los virus y se reduce la actividad de las CTL. Además, cuando se presentan infecciones repetidas en la niñez, ello puede alterar la tolerancia transferida de la madre con lo que se promueve la respuesta Th2 contra alérgenos comunes y el posterior desarrollo de hipersensibilidad, hiperreactividad de la vía aérea, y en última instancia; el asma alérgica¹⁸.

No sólo se activan las CTL, también se presenta un incremento de células B circulantes durante la infección, que incluye a linfocitos maduros (CD19+, CD5+) IgM+, IgA+, IgG+ y que terminan activando clonas específicas que reconocen a las proteínas F y G. Para ello se ha documentado que se el IFN γ , en conjunto con los factores estimuladores APRIL (*a proliferation-inducing ligand*) y BAFF (*B-cell activation factor of the TNF family*), participan en las respuestas antivirales tempranas de las células B. Estos factores estimuladores APRIL y BAFF son

moléculas solubles que pertenecen a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y son quienes regulan la activación y supervivencia de los linfocitos B mediante la sobreexpresión de Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) en el citoplasma²⁰. Bcl-2 es una proteína que evita que la célula entre en apoptosis y ello prolonga su supervivencia; por consiguiente, una mutación de esta proteína es la causa del linfoma folicular y otras neoplasias²¹. Cuando el epitelio pulmonar se encuentra infectado, ello induce a que sean secretados tanto APRIL y BAFF con lo que se estimula a las células B vírgenes para que sufran proliferación, expansión clonal y maduración a células plasmáticas. La secreción de estos factores, en conjunto con la disminución del número de linfocitos TCD4+ (y, por lo tanto, de linfocitos T foliculares), condiciona que las células B no migren a ganglios linfáticos para su maduración. Por estas causas, la producción de anticuerpos adquiere un matiz de tipo T-independiente, en donde se presenta una baja afinidad al reconocimiento antigénico y el efecto protector solo dura 6 meses, lo que favorece que se presenten nuevas reinfecciones. A pesar de esta baja en la calidad de la respuesta inmune humoral adaptativa, la que se genera en mucosas mediante la IgA es efectiva porque confiere mayor protección postinfección al huésped, ya que se expresa de forma soluble en la submucosa del tracto respiratorio una vez que el virus ha estimulado dicha respuesta. La respuesta Th1 que llega a presentarse se da mediante la inducción de moléculas como TNF α , linfotoxina e IL-12; sin embargo, es la respuesta Th2 la favorecida por la producción IL-4, el reclutamiento de células inflamatorias, la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, disminución de células CD8+ y una baja en la eliminación del virus. En consecuencia, durante una infección grave, debido al desbalance entre la respuesta inmune Th1 y Th2 favorece la replicación de VSRh y aumenta su efecto citopatológico en la vía aérea²².

PROFILAXIS CONTRA EL VSRh: TERAPIA INMUNOLÓGICA Y OTROS MEDICAMENTOS

En el reporte epidemiológico del año 2014 se estableció que las infecciones respiratorias agudas (IRA) en México fueron la primera causa de morbilidad;

mientras que, en población general, fue la 12.^a causa²⁰. Aun cuando a nivel nacional en México no existen datos validados sobre la incidencia del VSRh, hay estudios que a nivel regional parecen mostrar lo que sucedería en un panorama epidemiológico: Se determinó que una incidencia de VSRh en 230 muestras de pacientes mayores de 18 años con IRA fue de 12.2%²³, lo que contrasta con la infección en niños pequeños. Mientras que, en otro estudio publicado, en el que se analizaron 986 muestras de niños menores de 3 años con IRA y que abarcaron de enero de 2004 a octubre de 2006, se determinó que el VSRh fue el responsable de 80% de los casos²⁴. Sumado a lo anterior, se sabe que por lo determinado en la guía de práctica clínica (GPC) del año 2013, el VSRh es el principal agente causal de bronquiolititis y que es potencialmente mortal en niños con factores de riesgo²⁵. Un niño de alto riesgo es aquel que nació antes de las 34 semanas de gestación (SDG) y/o se acompaña de morbilidades como: displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita con afectación hemodinámica severa, traqueomalacia, laringomalacia y enfermedad neuromuscular²⁶. Sin embargo, la GPC reconoce como factores de riesgo únicamente a la prematuridad, displasia broncopulmonar y cardiopatía congénita de alto flujo, y le adiciona al listado el estatus socioeconómico bajo.

Debido al problema de salud pública que genera el VSRh, desde el año 2009, la GPC (en lo referente a diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la bronquiolititis aguda) recomienda la administración del palivizumab (PVM) (Synagis®)²⁷; lo que es semejante a lo recomendado por las guías de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) del año 2014. Se recomienda que la inmunoterapia basada en este tipo de biofármaco sea administrada a aquellos individuos que cumplan con las siguientes características^{28,29}:

- Niños nacidos antes de 29 semanas de gestación, menores de 12 meses de edad y al inicio de la temporada de VSRh, sin que presenten enfermedad pulmonar crónica ni cardiopatía congénita.
- Niños nacidos antes de 32 semanas de gestación con enfermedad pulmonar crónica, definida como la necesidad de oxígeno con una FiO₂ >

21%, por lo menos los primeros 28 días tras el nacimiento.

- Cualquier niño de menos de 12 meses de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.
- Niños con anomalías anatómicas pulmonares o desórdenes neuromusculares, menores de 12 meses de vida.
- Niños menores de 24 meses de edad con inmunosupresión, debido a inmunodeficiencia primaria, secundaria o a trasplante de órgano sólido o de células madres hematopoyéticas.
- Niños menores de 24 meses de edad de estatus socioeconómico bajo.

Para el caso de niños con síndrome de Down o fibrosis quística no se ha visto un beneficio claro con la administración del anticuerpo monoclonal (AcM). En aquellos en donde esté indicado el uso del biofármaco, el PVM se administra en dosis de 15 mg/kg/dosis de forma mensual por un máximo de 5 meses, por vía intramuscular, durante los meses de noviembre a marzo.

El PVM es un biofármaco que fue diseñado tras 10 años de estudios relacionados con la decisión del mejor epítipo reconocido en la proteína F del VSRh y que terminó siendo reconocido como el fragmento antigénico A. Esto se basó en el hecho de que el epítipo era reconocido tanto en el subtipo A como en el B del VSRh y tenía como base el que el AcM se uniera a la proteína F con 2 finalidades: 1) Evitar la interacción del virus con la superficie celular, y 2) Evitar la formación de sincitios en las células pulmonares con la intención que el virus no lograra su propagación de célula a célula. El AcM originalmente producido se basó en la clásica formación de hibridomas con origen murino y posteriormente, a partir de los diseños basados en la clonación y secuenciación del DNA (tanto de las cadenas pesadas como ligeras de los AcM) se generó AcM humanizado anti-RSVh o PVM: Estos anticuerpos humanizados cuentan con 95% de composición humana (en la que el diseño ha implicado análisis y construcciones mediante bioinformática) y 5% de composición original del ratón en el que se mantiene el paratopo del AcM

murino que reconoce específicamente al epítipo reconocido de la proteína F del VSRh. Mediante estos diseños del AcM humanizado se logró demostrar que el PVM resultó ser seguro, bien tolerado y con efecto claro de bloqueo del virus hacia las células blanco que pasó todas las fases clínicas de estudio³⁰. Se ha visto que reduce en un 55% la probabilidad de infección en individuos de alto riesgo en estudios comparados con placebo. Se le licenció para su uso desde al año 1998 por la FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos) y en 1999 por la EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products de Europa) con fines profilácticos contra la enfermedad grave por VSRh en niños con alto riesgo³⁰.

Aun cuando la mejor opción profiláctica es la administración del PVM, otras opciones de profilaxis activa se han buscado y han ido desde aquellas basadas en el uso de preparaciones de anticuerpos policlonales estándar (que no han sido efectivas para prevenir la hospitalización por VSRh) hasta la administración intravenosa de inmunoglobulina hiperinmune anti-VSRh (RSV-IGIV, RespiGam); esta última es la que ha demostrado ser efectiva y segura y redujo las velocidades de hospitalización de pacientes infantiles a pretérmino con o sin problemas respiratorios severos con alto riesgo³⁰, sin embargo, su efecto protector reportado es menor que el mostrado por el PVM³¹, además de que administración continua y prolongada requiere de dosis altas (750 mg/kg/mensual por 5 ocasiones) que dificultan su administración³⁰.

Otra alternativa terapéutica, basada en el control de la inflamación producida por la respuesta inmune anti-VSRh, es la administración del Montelukast (MK) (Everest[®]), que es un fármaco que antagoniza a los receptores tipo 1 de leucotrienos (metabolitos inflamatorios muy potentes, derivados del ácido araquidónico, responsables de la producción de broncoconstricción, vasodilatación y quimioatracción de mastocitos y basófilos) y frecuentemente se emplea para el tratamiento del asma alérgica. Aunque en una evaluación del efecto del MK sobre la resistencia aérea y la inflamación bronquiolar, luego de la infección posterior por VSRh, a pesar de que se encontró un efecto protector, no hubo mejoría en

el cuadro clínico de la primoinfección; por causas como esta, es controversial el uso de MK durante el curso clínico de la infección³². En otro estudio³³ en donde se evaluó durante más de 6 meses la eficacia del MK en la prevención de sibilancias recurrentes en niños con bronquiolitis, no hubo demostración de la efectividad del fármaco; sin embargo, hubo cierto efecto benéfico a largo plazo y produjo un decremento de la resistencia de la vía aérea³⁴. En un análisis de evaluación de 5 estudios referentes al uso de inhibidores de leucotrienos como el MK³⁴ durante la primoinfección por VSRh, también se demostró que el MK no tiene efecto benéfico en el curso clínico de la enfermedad, ya que hubo necesidad de ventilación mecánica y más días de estancia hospitalaria³³. Por lo consiguiente: aunque no hay estudios suficientes que avalen el uso de MK como profilaxis contra el VSRh, lo que se ha constatado es que el uso de MK durante la primoinfección puede mejorar la respuesta clínica en infecciones subsecuentes. Sin embargo, hace falta extrapolar los resultados a poblaciones más grandes. Es importante el destacar que la GPC, del 2009, no recomienda el uso de MK durante la enfermedad aguda ni tampoco como forma de profilaxis en niños de alto riesgo.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VSRh DE ACUERDO A DIFERENTES GPC

Como ya se ha indicado, mediante lo establecido en la GPC se dan las recomendaciones para el tratamiento a seguir en el caso de las infecciones producidas por VSRh. En la correspondiente al año 2013 se recomienda que el tratamiento convencional de la bronquiolitis y bronconeumonía producida por VSRh sea únicamente de soporte: se debe aplicar oxigenoterapia temprana y nebulizaciones con una solución salina hipertónica al 3% y se reserva el uso de Salbutamol (Ventolin[®]) sólo para aquellos niños que tengan antecedentes de atopia. No se recomienda el uso de corticosteroides, ya que no se ha demostrado que tanto nebulizados como intravenosos sean efectivos para reducir la morbimortalidad. En caso de fiebre, se recomienda el tratamiento con medidas físicas y, en casos resistentes, la administración de paracetamol a dosis de 10 a 16 mg/

kg/día. Una forma alternativa de tratamiento para infecciones por VSRh, es la administración de la Ribavirina (Virazide[®], Vilona[®]), que es un antiviral análogo no nucleósido con eficacia en la inhibición de la replicación del VSRh bajo condiciones *in vitro*. Sin embargo, en su utilización en modelos *in vivo* ha demostrado tener efectos controversiales³⁵, y ya en la práctica clínica se ha encontrado que cuando se administra, se acompaña de una gran cantidad de efectos adversos, entre los cuales los más importantes son la anemia hemolítica, la isquemia miocárdica y el daño renal. Bajo estos argumentos, a pesar de que la GPC mexicana no recomienda su administración durante la infección aguda, la FDA sí aprueba el uso de Ribavirina como profilaxis, pero sólo en casos de niños que reciban trasplante de células troncales hematopoyéticas y en aquellos otros sometidos a trasplante de pulmón³⁶.

ASMA Y VSRh

Patología del asma

La Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma por la Iniciativa Global para el Asma (GINA), define el asma como “la inflamación crónica de las vías aéreas, que conduce a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea ante diversos estímulos, y que culmina en episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento”³⁷. Los estímulos implicados en la generación de hiperreactividad aérea, incluyen alérgenos ambientales como péptidos derivados de los ácaros del polvo, pólenes y hongos, ejercicio o algunos medicamentos (**tabla 2**). El origen y la severidad del asma están originados por factores genéticos y factores del medio en el que se desenvuelve el individuo⁵. La mayoría de los casos de asma empiezan en la infancia, se asocian con la sensibilización dependiente de IgE hacia alérgenos del medio y por ello, se acompañan de múltiples problemas alérgicos como rinitis alérgica, rinoconjuntivitis vernal, dermatitis atópica y alergias alimentarias. Por otros mecanismos fisiopatogénicos distintos, el asma tam-

Tabla 2. Estímulos implicados en el desarrollo de hiperactividad bronquial

Grupo	Descripción
Pólenes	<ul style="list-style-type: none"> • Gramíneas silvestres: <i>Lolium</i> spp, <i>Dactylis</i> spp., <i>Cynodon</i> spp. • Cereales: Centeno, trigo avena • Hierbas, malezas y flores: <i>Plantago lanceolata</i>, <i>Parietaria judaica</i>, <i>Taraxcum</i> (diente de león) • Árboles ornamentales y frutales: <i>Olea</i> spp. (olivo), <i>Fraxinus</i> spp. (fresno), <i>Quercus</i> (encina), <i>Corylus avellana</i> (avellana), <i>Ulmus</i> spp (olmo)
Ácaros	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, <i>D. Farinae</i>, <i>Tyrophagus</i> spp., <i>Sitophilus granarius</i>
Hongos aerógenos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alternaria</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Cladosporium</i> spp., <i>Pullularia</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Botrytis</i> spp., <i>Stemphylium</i> spp.
Animales	<ul style="list-style-type: none"> • Epitelios de gato, perro y rata, plumas, caspa de caballo, fluidos biológicos (orina y saliva de gato y ratas)
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios: AINE y aspirina • Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: enalapril, captopril • Antagonistas de los receptores β_2 adrenérgicos no selectivos: propranolol, timolol, sotalol • Agonistas de los receptores muscarínicos: metacolina
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso inflamatorio del músculo liso alveolar

bién puede desarrollarse en etapas más avanzadas de la vida y como ejemplo de ello son la obesidad, el tabaquismo, el reflujo gastroesofágico y los trastornos psiquiátricos como ansiedad generalizada o trastornos de pánico, que parecen ser factores asociados al desarrollo de asma neutrofílica⁵. Clínicamente, el asma cursa con periodos de aparente remisión y de deterioro ventilatorio agudo y grave (conocidos como exacerbaciones asmáticas) y que en su mayor parte son provocadas por infecciones respiratorias de etiología viral (principalmente VSRh y rinovirus), exposición súbita a alérgenos del medio, a aspirina y a otros AINE³⁸. Cuando se presenta el asma, la inflamación recurrente de la vía aérea conlleva al remodelado anatómico y éste se asocia a la severidad de la enfermedad y la duración de la misma. El remodelamiento incluye un incremento del músculo liso de la vía aérea, engrosamiento de la lámina reticular subepitelial, el depósito de colágena en la matriz extracelular, angiogénesis, proliferación neural y metaplasia mucosa y se presenta la liberación de citocinas como: IL-4, IL-9 e IL-13.³⁹ Mientras que, durante el infiltrado inflamatorio, los cambios fisiopatológicos que se presentan están caracterizados por que hay incrementos de linfocitos Th2, mastocitos, basófilos, neutrófilos, monocitos y macrófagos; así como se presenta la degranulación de los mastocitos y de células polimorfonucleares, liberación de mediadores solubles como histamina, bradixinina y lipotoxina (y quienes son responsa-

bles de los signos y síntomas que acompañan a la enfermedad). Mientras que la liberación de moco por parte de las células caliciformes se produce por la histamina liberada, también se puede presentar una metaplasia de la vía aérea, que está relacionada con la formación de células caliciformes en lugares donde antes no había en la vía aérea, así como de la contracción del músculo liso y en donde la mayor parte de los mastocitos encontrados son del tipo triptasa-dependiente de LTh2.³⁸

La inmunopatología que se desencadena durante el asma tiene como fundamento la forma de respuesta celular inflamatoria por parte de los LT de la vía aérea; mientras que la actividad de las células Th2 CD4+ predominan durante el asma clásico atópico, en otros diferentes subtipos de asma se presenta una respuesta Th diferente que incluye tanto a LTh1 como LTh17 como en el asma neutrofílica. Sin embargo, a pesar de estos diferentes tipos de respuesta de células T, la respuesta LTh2 es la predominante. Cuando los alérgenos inducen a que responda el epitelio pulmonar, ello induce a que sean secretadas diversas citocinas como IL-25, IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Estas citocinas inducen a las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2s), las cuales secretan citocinas como IL-5, IL-9 e IL-13.⁴⁰ Cuando se presenta la sensibilización frente a los alérgenos; éstos son reconocidos, captados, procesados y presentados como péptidos en el contexto del complejo principal de

histocompatibilidad por parte de las células dendríticas (CD) hacia los receptores de los LT, ya en el ganglio linfático hacia donde hayan migrado las CD para tales fines. Los LT activados son inducidos hacia su diferenciación hacia el linaje Th2 y las células Th2 así inducidas y activadas secretan a su vez IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), lo que conlleva a la inducción de la producción de IgE, desgranulación de mastocitos y el desarrollo de la eosinofilia, las cuales ya forman parte de las características del asma alérgica⁵.

El VSRh como factor de riesgo para el desarrollo de asma infantil

Hasta el momento no se cuenta con estudios clínicos en humanos que demuestren que la infección por VSRh sea un factor de riesgo por el que se desarrolle el asma. Lo único que se ha conseguido es recopilar información de estudios observacionales en humanos, así como en modelos experimentales. Por consiguiente, aún no se ha podido definir si el asma es una consecuencia de la infección e inflamación secundaria inducida por VSRh, o bien, si la infección acelera el proceso patológico de asma en personas genéticamente predisuestas. Las descripciones de lo que se ha observado desde diferentes puntos de vista de aspectos epidemiológicos, genéticos o inmunológicos podrían ser elementos que muestren que la patología producida por el VSRh podría ser una condicionante para desarrollar asma en niños.

Desde el punto de vista epidemiológico, se tienen observaciones en las que niños menores a un año de vida ingresados al hospital con bronquiolitis por VSRh tuvieron, luego de los 30 a los 42 meses de edad, un incremento en el riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes, así como a los 69 a 81 meses postexposición, en comparación con niños pertenecientes al grupo control⁴¹. En este sentido, se ha postulado que existe riesgo de desarrollar asma si la primoinfección por VSRh ocurre antes de los 4 meses de edad, lo que se ha asociado al hecho de que la IgG materna transferida al lactante carece de la vida media necesaria para mostrar un efecto protector ante la primoinfección y ello favorece el

que se presente una mayor respuesta neutrofílica que daña al epitelio bronquiolar y favorece el desarrollo de enfermedad severa⁴². Hay otras observaciones en las que niños afectados con bronquiolitis por VSRh antes del año de vida, experimentaron sibilancias recurrentes durante los siguientes 4 años en comparación con otros niños que desarrollaron la infección a edades posteriores⁶. Con base en lo descrito, las observaciones son sugerentes en el sentido de que la infección por VSRh podría ser factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma. También las observaciones parecen indicar que el riesgo podría aumentar si la infección es antes de los 6 meses de vida.

Desde el punto de vista de la susceptibilidad genética se ha buscado el relacionar a los polimorfismos que muestran las citocinas o receptores de la respuesta inmune durante una primoinfección por VSRh y el desarrollo posterior de asma. De ellos, las que confieren mayor riesgo por su polimorfismo son los mediadores IL-10, IL-4, IL-13, CXCL8, IL-18, TNF- α , RANTES, TGFB1 y ADAM 33, así como los receptores CCR5, TLR-10, TLR-4, MS4A2, VDR e IL-4Ra. Esto podría asociarse a una respuesta inmune exacerbada ante la infección y a la persistencia de la respuesta Th1⁴². Estudios más recientes añaden al polimorfismo rs187084 del TLR-9 y la deficiencia del promotor IPS-1 como factores de riesgo para el desarrollo de infección grave y asma, mientras que los polimorfismos de VCAM1, IL-15, SP-B y SP-C se consideran factor protector^{6,43,44}.

Desde el punto de vista inmunológico, como se ha mencionado, la primoinfección por VSRh a edad temprana induce una respuesta inmunitaria de tipo Th2. La posible explicación de este tipo de respuesta podría estar soportada en lo que se ha obtenido experimentalmente con ratones sensibilizados a ovoalbúmina (OVA) y que estaban infectados con VSRh; se observó que el VSRh induce un estado de hiperreactividad aérea en respuesta a OVA, que incluye inflamación de la vía aérea e induce altas concentraciones de IgE anti OVA altamente específica. Se encontró que la infección por el virus indujo una producción de citocinas de perfil Th2, la activación del factor GATA-3 en

LThReg y lo cual compromete la función supresora de éste tipo de células con lo que parece que se perpetúa la inflamación y se elimina la tolerancia hacia antígenos comunes⁴⁵. Por el lado, la sobreestimulación del TLR-4 por el reconocimiento hacia la proteína F del VSRh tiene efectos en el desarrollo de inflamación; cuando hay sobreestimulación del TLR-4 con antígenos derivados del ácaro del polvo, se encuentran incrementados los niveles del factor estimulador de granulocitos-macrófagos, IL-25 e IL-33 y lo que condiciona la inflamación de la vía aérea de los ratones estudiados⁴⁵.

Por los resultados que se obtuvieron en estos estudios, se plantea que la infección por VSRh a edades tempranas induce una sobreexpresión del factor GATA-3 en células ThReg del huésped, ello inhibe su función reguladora y perpetúa la respuesta inmune Th2, además de que hay pérdida de la tolerancia hacia diversos alérgenos y el desarrollo posterior de asma.

Con todo ello, las infecciones severas por VSRh podrían condicionar la sobreexpresión y sensibilización de TLR-4, lo cual ocasione que ante exposiciones leves al virus se desencadene una respuesta inmunitaria exagerada con hiperreactividad bronquial. De la misma manera, en el caso de las proteínas virales NS1 y NS2, podría darse un bloqueo de la señalización del IFN-1 durante la respuesta Th1 inicial contra VSRh y que ello sea un factor inicial del desequilibrio Th1/Th2.⁴⁵ Otro aspecto inmunológico de interés, es lo que produce la infección temprana por VSRh a nivel de sistema neuroinmunológico: en modelos *in vivo*, se ha reportado la sobreexpresión de NGF (*nerve growth factor*) y de sus receptores en los pulmones en desarrollo. NGF es un regulador clave en el desarrollo neuronal y controla el desarrollo estructural de los nervios periféricos aferentes y eferentes, lo que ejerce un papel importante en la plasticidad neuronal. Este mismo factor se ha encontrado en altas concentraciones sobre la membrana plasmática de mastocitos, por lo que se cree que tal sobreexpresión inducida por la infección por VSRh a edades tempranas sería también responsable del incremento de las terminaciones nociceptivas (fibras P) y la sensibilización de mastocitos ante posteriores estímulos⁴⁶.

SUMARIO

- Los individuos en riesgo alto para enfermedad severa por VSRh son:
 - a) Nacidos antes de la 29 SDG sin otras comorbilidades.
 - b) Nacidos antes de la 32 SDG con broncodisplasia pulmonar.
 - c) Menores de 12 meses de vida con cardiopatía congénita sintomática.
 - d) Menores de 12 meses con anomalías anatómicas pulmonares no corregidas o con enfermedad neuromuscular.
 - e) Menores de 24 meses con inmunodeficiencia primaria o secundaria por trasplante de células madre hematopoyéticas o de órgano sólido.
- La inflamación recurrente de la vía aérea por infecciones repetidas por VSRh culmina con el remodelado anatómico, que incluye un incremento del músculo liso de la vía aérea, engrosamiento de la lámina reticular subepitelial, el depósito de colágena en la matriz extracelular, angiogénesis, proliferación neural y metaplasia de la mucosa.
- La infección por VSRh induce una respuesta inmune incompleta, lo que se refleja con la presencia de infecciones recurrentes en la infancia y en la vida adulta.
- El riesgo de desarrollar asma aumenta exponencialmente si la primoinfección por VSRh es antes de los 4 meses de vida. El bloqueo de la respuesta de las células TRegs por inhibición del factor FOXP3, la sobreestimulación del TLR4 y la producción de NGF pueden condicionar la pérdida de la tolerancia ante antígenos ambientales y el desarrollo de hiperreactividad pulmonar.
- En México se encuentra aprobado el uso de palivizumab para la profilaxis contra la primoinfección por VSRh en pacientes con alto riesgo. Se administra por vía intramuscular a razón de 15 mg/kg/dosis de forma mensual durante los meses de noviembre a marzo. El uso de otros fármacos como la RSV-IGIV y el Montelukast no se recomienda en la GPC.
- Durante la infección aguda, la sociedad americana de pediatría y la GPC de México recomiendan el tratamiento de soporte, con soluciones hipertónicas nebulizadas y oxigenoterapia. El

uso de esteroides y broncodilatadores, como el salbutamol, es controversial y no ha demostrado mejoría del cuadro clínico. La ribavirina es un análogo nucleósido que en modelos *in vitro* ha demostrado eficacia contra el VRS, sin embargo, su uso en pediatría se asocia a efectos adversos graves, como anemia hemolítica, falla hepática y falla renal. Aunque la GPC no lo recomienda, la FDA aprobó el uso de ribavirina como profilaxis en niños con trasplante de células madre hematopoyéticas y de pulmón.

- El asma es la enfermedad inflamatoria de la vía aérea más frecuente en la población en general. Se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción transitoria de la vía aérea en respuesta a estímulos ambientales generalmente inocuos. La mayoría de los casos comienza en la niñez, asociados a sensibilización dependiente de IgE y generalmente acompañados de otras entidades, como rinitis alérgica. La infección por VSRh antes de los 2 años de edad podría ser factor de riesgo para el desarrollo de asma.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por su apoyo en los proyectos PE211115 e IN224316, así como el apoyo otorgado como becario al M.C. Alejandro García Cervantes durante su estancia durante el servicio social. A la Q.F.B. Karla Zárate Conde por su apoyo en la revisión del formato del manuscrito. ●

REFERENCIAS

1. Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med*. 1991;324:1168-73.
2. Hernández D, Zárate K, Tirado R, et al. Estudio piloto de infecciones respiratorias agudas en coinfecciones virales (VSRh, MPVh) y su impacto en las manifestaciones clínicas, diagnósticas y epidemiológicas. *Contacto Químico*. 2016;16(14):7-13.
3. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:153-8.
4. Gorski S, Hufford M, Braciale T. Recent insights into pulmonary repair following virus-induced inflammation of the respiratory tract. *Curr Op Virol*. 2012;2(3):33-241.
5. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Primers. Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15025. doi: 10.1038/nrdp.2015.25.
6. Pullan C, Hey E. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *British Med J*. 1982;284:1665-9.
7. Neeman Kari, Alison Freifeld. Respiratory syncytial virus in hematopoietic stem cells transplantation and solid-organ transplantation. *Curr Infect*. 2015;17:1-38.
8. Lo MS, Brazas RM, Holtzman MJ. Respiratory Syncytial Virus Nonstructural Proteins NS1 and NS2 mediate inhibition of Stat2 expression and Alpha/Beta interferon responsiveness. *Virol J*. 2005;79(14):9315-9.
9. Spann K, Tran K, Collins P. Effects of nonstructural proteins NS1 and NS2 of Human Respiratory Syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF- κ B, and proinflammatory cytokines. *Virol J*. 2005;79(9):5353-62.
10. Malhotra R, Ward M, Bright H, Priest R, Foster MR, Hurler M, et al. Isolation and characterisation of potential respiratory syncytial virus receptors on epithelial cells. *Microbes Infect* 2003;5:123-33.
11. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, Duan W, Mastrangelo P, Hegele RG. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med*. 2011;7:1132-5.
12. Masante C, El Najjar F, Chang A, Jones A, Moncman CL, Dutch RE. The human metapneumovirus small hydrophobic protein has properties consistent with those of a viroporin and can modulate viral fusogenic activity. *J Virol*. 2014;88(11):6423-33.
13. Shahriari S, Gordon J, Ghildyal R. Host cytoskeleton in respiratory syncytial virus assembly and budding. *Virol J*. 2016;13(1):161.
14. Farrag M, Almajhdi F. Human respiratory syncytial virus: role of innate immunity in clearance and disease progression. *Viral Immunol*. 2015;29:11-26.
15. Respiratory Syncytial Virus Activity-United States, July 2011-January 2013;62(08):141-4. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6208a1.htm>
16. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532-5.
17. Peiró T, Patel DF, Akthar S, Gregory LG, Pyle CJ, Harker JA, et al. Neutrophils drive alveolar macrophage IL-1 β release during respiratory viral infection. *Thorax*. 2017;1-11. pii: thoraxjnl-2017-210010. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210010.
18. Russel C, Unger S, Walton M. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):481-502.
19. Ayukawa H, Matsubara T, Kaneko M, Hasegawa M, Ichiyama T, Furu-kawa S. Expression of CTLA-4 (CD152) in peripheral blood T cells of children with influenza virus infection including encephalopathy in comparison with respiratory syncytial virus infection. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:151-5.

20. Secretaría de Salud. Información Epidemiológica. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-epidemiologica>
21. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:282-9.
22. Shamas A, Kale J, Leber B, Andrews D. Mechanisms of Action of Bcl-2 Family Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives Biology.* 2013;5:1-21.
23. Mendoza-Noguez A, Alcázar-González G, Briones-Torres C. Prevalencia de virus respiratorios utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real: experiencia en el laboratorio de patología clínica, médica sur. *Investigación Médica Sur.* 2014;21(3):124-7.
24. Wong-Chew RM, Farfán-Quiroz R, Sánchez-Huerta JL, Nava-Frías M, Casasola-Flores J, Santos-Preciado JI. Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. *Salud Pública.* 2010;52(6):228-532.
25. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Bronquiolitis Aguda en Niñas/Niños y en el Primer Nivel de Atención México, Instituto Mexicano del Seguro Social; Secretaría de Salud; 1 de diciembre del 2015.
26. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. [Consultado: 21 noviembre 2017]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2003/103770Orig1s5033.pdf
27. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J.* 2011;5:144-54. doi: 10.2174/1874285801105010144.
28. American Academy of Pediatrics. Update guidance for palivizumab prophylaxis among infants and Young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. 2017;134:1-21.
29. Guía de Práctica Clínica, Prevención de la Infección por Virus Sincitial Respiratorio en Población de Riesgo, Secretaría de Salud. 2009:1-32.
30. Reach B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):2138-49. doi: 10.1080/21645515.2017.1337614
31. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(21):1524-30.
32. Junyan Han, Yi Jia, Katsuyuki Takeda, Yoshiki Shiraishi, Masakazu Okamoto, Azzeddine Dakhama, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyper-responsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4): 55-63. doi: 10.1164/rccm.200912-1811OC
33. Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, Xiong W, Xu R. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;3:1-40.
34. Prapphal N, Hantragool S, et al. Efficacy of Montelukast on Treatment of wheezing lower respiratory tract infection in young children with risk of asthma. *Pediatr Res.* 2011; 70:546-546.
35. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. [Consultado: 21 nov 2017]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2014/10/21/peds.2014-2742.full.pdf>
37. Turner TL, Kopp BT, Paul G, Landgrave LC, Hayes D Jr, Thompson R. Respiratory Syncytial virus: Current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014 Apr 25;6:217-25. doi: 10.2147/CEOR.S60710. eCollection 2014.
38. Lambrecht B, Hammad H. The Immunology of Asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56.
39. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. [Consultado: 21 nov 2017]. Disponible en <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
40. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med.* 2009;15:410-6.
41. Kumar RK, Foster PS, Rosenberg HF. Respiratory viral infection, epithelial cytokines, and innate lymphoid cells in asthma exacerbations. *J Leukoc Biol.* 2014;96(3):391-6.
42. Wu P, Hartert T. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(9):731-45.
43. Nuolivirta K, Törmänen S, Teräsjarvi J, Vuononvirta J, Koponen P, Korppi M, et al. Post-bronchiolitis wheezing is associated with toll-like receptor 9 rs187084 gene polymorphism. *Sci Rep.* 2016;6:1-9. doi: 10.1038/srep31165
44. Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, Raundhal M, Morse C, Yarlagadda M, et al. Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma. *Nat Med.* 2012;18(10):1-16.
45. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med.* 2015;10(5):1-19.
46. Gomez RS, Guisle-Marsollier I, Bohmwald K, Bueno SM, Kalergis AM. Respiratory Syncytial Virus: pathology, therapeutic drugs and prophylaxis. *Immunol Lett.* 2014; 162:237-47.
47. Tortorolo L, Langer A, Polidori G, Vento G, Stampacchia B, Aloe L, Piedimonte G. Neurotrophin over-expression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:233-7.