

REVISIONES

RINOVIRUS: IMPORTANCIA CRECIENTE EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA

G. Cabrera Roca¹, A. Aguilar Fernández¹, I. Triana Pérez²,
B. Montoro González², S. García Luzardo²

¹Unidad de Respiratorio Infantil. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

Las infecciones respiratorias siguen siendo las enfermedades más frecuentes en la infancia, siendo los virus los agentes etiológicos más comunes. Clásicamente se consideraba a los rinovirus como los agentes más comunes de las infecciones respiratorias de vías altas pero se les atribuía escasa participación en la afectación de las vías respiratorias inferiores. En los últimos años, con la introducción de las técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), se ha visto que los rinovirus también afectan frecuentemente a la vía respiratoria inferior, causando no sólo enfermedad aguda (bronquitis y bronquiolitis) sino también sibilancias recurrentes en lactantes, exacerbación asmática en escolares y, como dato más llamativo, posiblemente constituyen el factor inductor de asma más importante existente, superando incluso al virus respiratorio sincitial y a la sensibilización alérgica.

Palabras clave: Rinovirus, infección respiratoria, asma.

SUMMARY

Respiratory infections are still one of the principal diseases in childhood. In these entities, virus are the most frequent etiologic factors. Traditionally, rhinovirus were considered the principal agents of upper respiratory tract infections without affecting the lower respiratory tract. In recent years, thanks to the introduction of Polymerase chain reaction technics (PCR), rhinovirus have been evidenced not only in acute disease (bronchitis and bronchiolitis) but also in infant recurrent wheezing and child asthmatic exacerbation. Possibly rhinovirus are the most important factor for the induction of asthma followed by Respiratory Sincytial Virus and allergic sensitization.

Key words: Rhinovirus, respiratory infection, asthma

Can Ped 2009, 33 (3): 267-272

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Cabrera Roca
Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil de Canarias
Avda. Marítima del Sur, s/n. - Teléfono: 928 37 01 20
35016 Las Palmas de Gran Canaria
e-mail: gonzalocr@comlp.es

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias son las enfermedades más frecuentes de la infancia; dentro de ellas predominan las de origen viral. Los virus afectan, de modo agudo, tanto a las vías superiores (rinitis, otitis, ...) como a las inferiores (bronquitis, bronquiolitis y neumonía). Pero además, a lo largo de las décadas, ha habido una gran controversia acerca de si las infecciones respiratorias por virus pueden causar asma. Recientemente, la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas moleculares ha permitido la expansión de nuestro conocimiento acerca de la epidemiología de las enfermedades respiratorias, descubriéndose nuevos virus respiratorios y, además, ampliándose el espectro patogénico de procesos producidos por virus ya conocidos¹.

En ese último aspecto, los rinovirus (RV) han cobrado, recientemente, una importancia considerable². Los RV eran considerados hasta hace poco unos microorganismos poco importantes desde el punto patogénico, puesto que se creía que sólo producían resfriado común; sin embargo con la incorporación de las técnicas de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR: en inglés Polymerase Chain Reaction) se ha podido demostrar que los RV son capaces de afectar también a las vías respiratorias inferiores, provocando tanto patología aguda (bronquiolitis, bronquitis y crisis de asma), como originando secuelas y recaídas ulteriores, siendo, como veremos, catalogados actualmente como el factor inductor de asma más poderoso conocido.

Revisaremos en primer lugar, y de un modo muy sucinto, algunos datos sobre la técnica de PCR, a continuación los datos virológicos, epidemiológicos y

patogénicos de los RV, luego la interrelación entre RV y bronquitis recurrentes y finalmente, algunos datos novedosos sobre el tratamiento.

1. Mejoras en la detección de virus: Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

La PCR es una técnica que permite multiplicar (amplificar) cientos de miles y millones de veces, en pocas horas e *in vitro*, pequeñas cantidades de ADN (en teoría puede partirse de una única copia), con lo que es mucho más fácil identificar a virus o bacterias como causantes de enfermedades. Se basa la técnica en la propiedad natural de las polimerasas de replicar hebras de ADN. Una variante de la técnica es la RT-PCR (PCR en Transcriptasa Reversa) cuyo molde original es el RNA, que es la base de la técnica aplicada a los RV.

Dado que los RV son particularmente difíciles de detectar con técnicas de cultivo celular, habían sido minusvalorados. La técnica de PCR-RT es al menos cinco veces más sensible que el cultivo celular y la serología para la detección de los RV ³.

2. Rinovirus

Los rinovirus son en conjunto, la causa más habitual de resfriado común en adultos y niños ⁴. Son virus difíciles de cultivar en medios tisulares, pero los estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), indican su elevada frecuencia y que no sólo producen infección a nivel nasofaríngeo sino que desempeñan un papel importante en las infecciones de vías respiratorias bajas.

2.1 Virología

La capacidad patógena de los RV se descubrió

hace más de cincuenta años ⁵ y, tal como mencionábamos antes, se creyó que se limitaba a afectar las vías respiratorias altas. Los rinovirus son virus RNA que pertenecen, junto a los enterovirus, a la familia *Picornaviridae* (ver tabla 1). Son virus no capsulados, con estructura icosaédrica y con un genoma de RNA de cadena simple de polaridad positiva. Se han descrito más de 100 serotipos dentro de los grupos A (74 serotipos), B (25 serotipos), grupo C (9 serotipos), estos últimos de reciente descubrimiento ⁶; y por último un grupo D, también de reciente detección e implicado en producción de episodios febriles con sibilancias y exacerbación de asma en niños ⁷.

2.2 Epidemiología

La infección por RV predomina en primavera y otoño ^{4,8}, pero con los nuevos métodos diagnósticos se ha demostrado un número considerable de casos en verano e invierno ⁹. La transmisión es de persona a persona por secreciones respiratorias contaminadas, ya sea por contacto interpersonal, por aerosoles o por fómites, donde los RV pueden sobrevivir varias horas ⁴.

La infección por picornavirus en niños sanos es común, episódica, usualmente leve y un 20% de ellas cursa de manera asintomática ^{4,9}. En un estudio realizado a 263 niños con antecedentes familiares de atopía, procedentes de la comunidad, durante su primer año de vida, se detectó que el RV es el agente más frecuente productor de las infecciones respiratorias en este rango de edad, tanto de la vía respiratoria alta como baja (con o sin sibilancias) ¹⁰. En alguna serie se indica que los RV destacan por su especial gravedad ¹¹. En nuestro medio el VRS es el patógeno

Tabla 1. Características de los virus respiratorios

Virus (Ácido nucleico)	Familia/Género/Tipos	Patrón estacional	Edad pico incidencia
VRS (RNA)	Paramyxoviridae/ Pneumovirus/ Tipos A y B	Noviembre a Marzo	Menores 6 meses
Rinovirus (RNA)	Picornaviridae/ Rhinovirus/A,B,C, D (>100)	Todo el año	9-12 meses, sobre todo en atópicos
Influenza (RNA)	Orthomyxoviridae/ Influenzavirus A, B y C	Noviembre a Febrero	Menores 12 meses
Parainfluenza (RNA)	Paramyxoviridae/ PIV 1,2,3 y 4	Junio a Noviembre	Menores 6 meses
Metapneumovirus (RNA)	Pneumoviridae/ Metapneumovirus	Febrero a Junio	6 a 12 meses
Bocavirus (DNA)	Parvoviridae/Bocavirus	Todo el año	Desconocida

más frecuente¹², seguido por el RV como el segundo agente etiológico de la bronquiolitis⁸. Se ha detectado, en una serie hospitalaria¹³, que la infección por RV, a diferencia de la infección por VRS, se produce con más frecuencia en niños de alrededor de un año de edad (ver tabla 1), frecuentemente en afectos de dermatitis atópica y en aquellos que presenten eosinofilia en sangre.

2.3 Patogenia

a) Proceso agudo

El resfriado común es el prototipo de la infección causada por RV y aproximadamente la mitad de los resfriados se debe a los RV^{2,4}. Una vez depositados en la mucosa nasal o conjuntival (pero no en mucosa oral), los RV se adhieren a receptores del huésped (ICAM-1) y penetran en la célula. La enfermedad se produce no tanto por el daño celular epitelial (se afectan no más del 10% de las células) sino por la liberación de mediadores como la interleukina^{2,10,14}; ello provoca un rápido aflujo de polimorfonucleares y liberación de kininas las cuales producen vasodilatación, incremento de permeabilidad y secreción glandular con lo que aparecen los síntomas (congestión nasal, rinitis y dolor de garganta). La apoptosis celular de las células infectadas, regulada por el interferón, minimiza la replicación viral, pero esta respuesta está disminuida en asmáticos¹⁴.

Respecto a la afectación de vías bajas, era conocido que los RV producían exacerbaciones asmáticas en adultos¹⁵ y también en escolares¹⁶, pero sin que se supiera, a ciencia cierta, si ello se debía a infección directa de las vías inferiores o a mecanismos indirectos desencadenados por infección limitada a las vías altas.

El gran cambio en el conocimiento de la importancia del rinovirus radica en su detección fehaciente en las vías bajas. En estudios realizados tanto in vitro como in vivo, se ha observado que en el curso de los típicos resfriados producidos por el rinovirus, puede también verse afectado el tracto respiratorio inferior^{17,18}. El RV crece en cultivos celulares a temperaturas relativamente bajas (33-35°C), y como la temperatura del parénquima pulmonar es de 37°C, se pensaba que el rinovirus no afectaba las vías respiratorias inferiores. Pero la temperatura de las vías aéreas es más baja que la del parénquima, y de hecho, la temperatura de grandes y medias vías aéreas es ideal para la replicación del virus^{17,18}.

El RV induce la producción de IL-6, IL-8, IL-16, lo cual favorece la citotoxicidad en el epitelio respiratorio¹⁹. También se ha visto que en el fluido alveolar disminuyen la IL-10 y el IFN- γ y están incrementadas la IL-4, IL-5 y la IL-13¹⁹, lo cual sugiere que puede haber incremento de la replicación viral lo que a su vez provoca incremento de la inflamación de la vía aérea y disminución de la función pulmonar.

La afectación de vías bajas puede por tanto producirse ya sea por afectación directa, por afectación a distancia debido a la producción de mediadores o mecanismos neurogénicos o, posiblemente, por ambos mecanismos².

La infección por rinovirus induce, en sujetos sanos, la apoptosis de las células del epitelio bronquial¹⁴; esas células son rápidamente fagocitadas, lo cual limita la replicación viral y la inflamación ulterior. En el caso de los pacientes asmáticos, como tienen alterada la inmunidad innata¹⁴, está disminuida la producción de interferón, con lo que está aumentada la replicación del virus (ocho veces más que en pacientes no asmáticos) y, por tanto, también está aumentada la necrosis e inflamación del tracto respiratorio inferior; la intensidad de la necrosis es el mejor predictor de severidad en las exacerbaciones asmáticas en adultos¹⁴. Pese a todo la afectación de las células ciliadas no es muy extensa (<10%) y además es parcheada¹⁸.

Asimismo la sensibilización a alérgenos y los niveles elevados de IgE en pacientes asmáticos los predisponen a tener síntomas respiratorios más severos en respuesta a la infección por rinovirus; se produciría un efecto sinérgico entre virus y alérgenos²⁰.

En general, se ha estimado que del 50 al 80% de las exacerbaciones asmáticas están asociadas a infecciones virales^{1,4,15,16,21,22}, a su vez, la mitad de ellas producidas por el rinovirus. Son frecuentes las coinfecciones del RV con otros virus²⁰ o bacterias, llegándose a plantear que aquellos puedan desempeñar un papel como posibles facilitadores de las infecciones bacterianas^{1,2,13,21}. Otros virus importantes también implicados, ya sea en solitario o asociados a los RV, tanto en bronquiolitis como en exacerbaciones asmáticas, son el VRS, los virus parainfluenza y los recientemente descubiertos metapneumovirus y bocavirus²⁰.

b) Bronquitis recurrentes posteriores.

Respecto a las complejas relaciones entre bron-

quiolitis y bronquitis recurrentes posteriores, no es posible afirmar rotundamente si la bronquiolitis produce asma (relación causal) o simplemente desencadena los episodios de obstrucción bronquial en pacientes predispuestos a sibilancias (relación de efecto) ^{2,13,14,22-25}. Probablemente pueden imbricarse ambas hipótesis: los pacientes atópicos estarían más predispuestos a las viriasis ¹⁴ y por otro lado, pacientes sin atopía al afectarse por la bronquiolitis, en un período incipiente de desarrollo pulmonar, con una inmunidad inmadura, quedarían con mayor sensibilidad para episodios repetidos de obstrucción bronquial posterior ²³⁻²⁵. Serían muy importantes las características infectantes del virus ^{23,24} (más nocivos los RV que el VRS y éstos que otros virus) y características genéticas de los pacientes ^{23,24}.

Es conocido que los pacientes que han padecido bronquiolitis de intensidad suficiente para precisar ingreso hospitalario presentan un riesgo incrementado de padecer asma o sibilancias recurrentes ^{11,13,26-29}. Sin embargo el comportamiento del RV en pacientes hospitalizados con patología respiratoria sigue un patrón similar a los niños que no precisan ingreso ^{2,22}. En un estudio realizado en nuestro país, a 304 niños hospitalizados menores de dos años, el rinovirus fue el segundo germen aislado productor de episodios de sibilancias recurrentes, tras el virus respiratorio sincitial ⁸. En cuanto a los niños mayores de dos años, múltiples trabajos desvelan que el rinovirus es el agente más frecuentemente implicado en las exacerbaciones asmáticas en pacientes hospitalizados ²⁹. En tal sentido, se ha observado un mayor número de ingresos hospitalarios por crisis asmáticas coincidiendo con el pico de mayor incidencia del rinovirus, es decir, cuando los niños se incorporan al colegio (inicio de otoño) ³⁰.

Pero los datos más llamativos derivan de varios estudios ³¹⁻³⁴ que demostraron que los lactantes hospitalizados por sibilancias producidas por RV tenían un riesgo muy alto de asma posterior; 3 veces más que los afectados por el VRS y a los 6 años la posibilidad de asma tras infección por RV supera a cualquier otro factor, incluido sensibilización a aeroalergénos (31,7 para los rinovirus frente a 3,4 para el riesgo por sensibilización alérgica); el 90% de niños que tuvieron sibilancias por RV a los 3 años tenían asma a los 6 años. Las infecciones por rinovirus serían el factor ambiental más importante asociado con aparición posterior de asma ^{33,34}. En el asma en los niños serían más importantes las infecciones víricas que la sensi-

bilización alérgica (aunque el asma sea más frecuente en los pacientes sensibilizados) ³³.

3. Tratamiento

Pero aparte del conocimiento epidemiológico tras la afectación por RV, también han aparecido implicaciones terapéuticas sorprendentes por sus efectos a largo plazo: se ha demostrado ³⁵ que el tratamiento de las bronquiolitis RV con prednisolona oral a dosis de 2 mg/kg/día durante 3 días disminuye la posibilidad de recurrencias, de un 55% en el grupo no tratado frente a un 22% en el grupo tratado (sin validez para el grupo VRS), tanto es así que algunas publicaciones preguntan si no es necesario usar los corticoides en el primer episodio de sibilancias si están producidas por RV ³⁶. Terminaremos citando dos editoriales recientes: los RV (y otros virus) parece que "han estado trabajando delante (y dentro) de nuestras narices muchos años" ³⁷ y el liderazgo del VRS puede estar en entredicho ³⁸.

CONCLUSIONES

La infección por RV afecta a las vías respiratorias inferiores siendo responsable de un elevado número de casos de bronquiolitis, bronquitis y crisis de asma desencadenadas por los RV. Como rasgo característico de los RV es de destacar la posibilidad elevadísima (más que ningún otro factor conocido) de originar recurrencias; afortunadamente parece existir, en el caso de la bronquiolitis por RV, la excepcional posibilidad de tratamiento con corticoides, que puede reducir a la mitad la posibilidad de episodios repetidos de obstrucción bronquial, aunque estudios posteriores tendrán que confirmar esta interesante posibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kistler A, Avila PC, Rouskin S, Wang D, Ward T, Yagi S, et al. Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis* 2007; 196:817-825.
2. Gern J. Rhinovirus and the initiation of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009; 9:73-78.
3. Ireland DC, Kent J, Nicholson G. Improved detection of rhinoviruses in nasal and throat swabs by seminested RT-PCR. *J Med Virol* 2005; 40:96-101.
4. Peltola V, Waris M, Osterback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypia T. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis* 2008; 197:382-389.

5. Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1956; 42:892-896.
6. Lau SK, Yip CC, Tsoi HW, Lee RA, So L, Lau Y, et al. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus(HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C associated with acute respiratory illness in children. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3.655-3.664.
7. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, et al (2009). Sequencing and analyses of all human rhinovirus genomes reveals structure and evolution. *Science* 2009; 324: 55-59.
8. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:904-908.
9. Winther B, Hayden FG, Hendley JO. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol* 2006; 78:644-650.
10. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Kebabdzé T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:680-686.
11. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1.285-1.289.
12. Cabrera Roca G, Domínguez Ortega F, Lafarga Capuz B, Calvo Rosales J. Epidemiología de la infección por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediatr* 1997; 46:576-580.
13. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:995-999.
14. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937-947.
15. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993;307: 982-986.
16. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310:1.225-1.228.
17. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PJ, Papi A, Leir S, Franekel D, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181:1.875-1.884.
18. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, Burchell L, Sedgwick JB, Busse WW, et al. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002; 185:734-743.
19. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebabdzé T, Contoli M, Sanderson G, Kon OM, Papi A, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:13.562-13.567.
20. Heymann P, Platts-Mills T, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S217-S222.
21. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalization in young children. *J Infect Dis* 2007; 195:773-781.
22. Brownlee JW, Turner RB. New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 20:67-71.
23. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma. A review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:108-119.
24. Le Souëf PN. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:123-127.
25. Mejías A, García C, Rodríguez R, Ramilo O. Virus Respiratorio Sincitial y otros virus en las sibilancias del lactante. En: José Ramón Villa Asensi, editor. *Sibilancias en el lactante* 2009. Madrid: Luzán ediciones. 2009. p. 59-72.
26. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654.
27. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 482-487.
28. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2000; 161:1.501-1.507.
29. Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB, Zhu Y, Szilagyi PG, Morin LL, Heil LH, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:98-104.
30. Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemics. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:526-529.
31. Lemanske RF Jr. The childhood origin of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 (Suppl. 15):38-43.
32. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy: the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:66-71.
33. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illness during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:571-577.

34. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske R, Gern J E. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J*. 2008; 32:314-320.
35. Lehtinen. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rinovirus infection or eczema. *JACI* 2007; 119:570-575.
36. Miles Weinberger, MD. Should corticosteroids be used for first time young wheezers? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:567-9.
37. Gern JE, Busse W. Modernization of the Medical Sherlock Holmes. *J Infect Dis* 2007; 196:810-811.
38. Reamey N, Kaiser L. Rhinovirus infections in children: is respiratory syncytial virus ready for the challenge? *Eur Respir J* 2008; 32:249-251.