

Infecciones por virus respiratorio sincitial. Antiguos retos y nuevas estrategias

O. Ramilo y A. Mejías

Division of Pediatric Infectious Diseases. UT Southwestern Medical Center and Children's Medical Center.
Dallas, Estados Unidos.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es uno de los agentes infecciosos de mayor importancia en la población pediátrica. Estudios realizados en la última década han demostrado que el VRS es el principal patógeno infeccioso que afecta a lactantes y niños pequeños, y representa la causa más frecuente de hospitalización en este grupo de edad¹. Estudios epidemiológicos efectuados en distintas partes del mundo han confirmado su distribución universal. Hasta hace pocos años, la atención de los expertos se centraba únicamente en la morbimortalidad asociada a las infecciones agudas, sobre todo del tracto respiratorio inferior en forma de bronquiolitis. Sin embargo, trabajos prospectivos más recientes han demostrado una clara asociación entre la bronquiolitis por VRS y el riesgo posterior de padecer sibilancias de repetición o asma²⁻⁴.

El VRS es un virus ARN, de cadena única y ordenada en sentido inverso. Su genoma está constituido por 10 genes y codifica 11 proteínas. Pese a esta aparente simplicidad, este virus ARN explota de forma muy eficaz su limitado número de genes para poner en marcha mecanismos inmunopatogénicos complejos y multifacéticos que le permiten escapar del control del sistema inmunitario del huésped⁵. Su capacidad para alterar la respuesta inmune es evidente, y se refleja en su habilidad para ocasionar infecciones graves en lactantes e infecciones de repetición en todos los grupos de edad. El VRS evita el desarrollo de una respuesta inmune eficaz y protectora, además de ocasionar morbilidad respiratoria crónica.

La complejidad de los mecanismos inmunopatogénicos implicados en las infecciones por VRS fue evidente pocos años después de su descubrimiento en el año 1956. Los intentos iniciales de desarrollar un vacuna se vieron frustrados no sólo por la falta de eficacia de la vacuna inicial compuesta de virus inactivado con formalina, sino por los marcados efectos adversos observados en

lactantes vacunados y expuestos al VRS durante el siguiente brote epidémico⁶. Este fracaso inicial retrasó los esfuerzos de investigación y la posibilidad de desarrollar vacunas eficaces, a la vez que creó escepticismo y confusión acerca de la función de los anticuerpos dirigidos contra el virus. A esta falta de progreso en el desarrollo de inmunoterapias se unió el limitado éxito para desarrollar fármacos antivirales eficaces o medidas terapéuticas dirigidas a controlar la inflamación del tracto respiratorio y los síntomas de bronquiolitis.

Es importante recordar que éste era el panorama, un tanto desalentador, con que nos encontrábamos hace sólo 15 años. El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos para identificar y medir los anticuerpos neutralizantes contra el VRS ha permitido iniciar una nueva era en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas contra este virus. Estos métodos han posibilitado distinguir los anticuerpos anti-VRS con capacidad neutralizante (y, por tanto, con papel beneficioso) de anticuerpos sin capacidad de neutralizar el VRS. Gracias a esta tecnología se pudieron seleccionar donantes con valores altos de anticuerpos neutralizantes anti-VRS y obtener las primeras preparaciones policlonales de inmunoglobulina intravenosa, conocida como RSV-IVIG (o Respigam). Los estudios iniciales aleatorizados con lactantes de alto riesgo (prematuros y/o displasia broncopulmonar) demostraron la eficacia de esta inmunoglobulina, RSV-IVIG, para prevenir el desarrollo de infecciones respiratorias graves por VRS, disminuyendo, por tanto, las tasas de hospitalización por VRS⁷. Aunque estos trabajos demostraron la validez de este enfoque terapéutico, la administración de esta preparación policlonal tuvo problemas en la práctica clínica, debido a la necesidad de acceso intravenoso y al volumen y tiempo necesarios para su administración. Estos inconvenientes impulsaron el desarrollo de moléculas más

Correspondencia: Dr. O. Ramilo.
Department of Pediatrics.
UT Southwestern Medical Center.
5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390-9063. USA.
Correo electrónico: octavio.ramilo@utsouthwestern.edu

Recibido en abril de 2008.

Aceptado para su publicación en abril de 2008.

potentes, fundamentalmente anticuerpos monoclonales neutralizantes dirigidos contra el VRS. De este grupo de anticuerpos, sólo uno, palivizumab, demostró una clara eficacia clínica disminuyendo la tasas de hospitalización debidas a infecciones por VRS en niños prematuros y displasia broncopulmonar⁸. La aprobación de palivizumab supuso un hito histórico en medicina, ya que fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para la prevención de una enfermedad infecciosa, además con indicación pediátrica y en niños de alto riesgo.

Estudios aleatorizados posteriores demostraron la eficacia de palivizumab en la prevención de infecciones graves por VRS en niños con cardiopatías congénitas y afectación hemodinámica⁹. Estudios recientes han confirmado estos hallazgos iniciales en diferentes países y aquí es justo destacar el papel fundamental, reconocido internacionalmente, desempeñado por investigadores españoles^{10,11}. Así, el grupo IRIS ha contribuido de forma importante a establecer pautas terapéuticas en lactantes prematuros; el estudio CIVIC ha representado un ejemplo de implementación de la profilaxis frente al VRS en niños con cardiopatías congénitas^{12,13}.

Sin embargo, la utilidad terapéutica de palivizumab no está limitada a estas tradicionales poblaciones de riesgo bien caracterizadas. Además de los grupos de riesgo clásicos, existen otros grupos de pacientes que claramente necesitan y se pueden beneficiar de la profilaxis con anticuerpos anti-VRS. Ejemplos claros son los pacientes con enfermedades pulmonares graves como la fibrosis quística, pacientes con afectaciones neurológicas y neuromusculares importantes, pacientes con inmunodeficiencias o que reciben terapia inmunosupresora debido a trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea. Incluso existe cierta experiencia con la administración de este anticuerpo por vía intravenosa como tratamiento de la infección grave por VRS en pacientes de alto riesgo¹⁴. Sin embargo, es importante dejar claro que en estos otros grupos de pacientes la experiencia es limitada, ya que desde el punto de vista práctico el número de pacientes con estas patologías hacen que la realización de estudios aleatorizados controlados sea casi imposible.

Además de la morbilidad aguda causada por el VRS, estudios epidemiológicos y experimentales realizados en los últimos años han confirmado la capacidad de este virus para causar patología pulmonar crónica, que se manifiesta fundamentalmente en forma de sibilancias recurrentes que pueden persistir hasta una década después de la infección aguda^{2,3,15}. Estudios experimentales han demostrado que la administración de anticuerpos anti-VRS disminuyó no sólo la patología aguda, sino también las secuelas pulmonares crónicas causadas por el VRS¹⁶. Muy recientemente, un estudio de cohortes dobles, multinacional, en el que los investigadores españoles incluyeron al mayor número de pacientes, demostró que los niños prematuros sin enfermedad pulmonar crónica (displasia

broncopulmonar) que recibieron tratamiento profiláctico con palivizumab tuvieron una disminución significativa en el desarrollo de sibilancias recurrentes comparados con niños prematuros control de las mismas características que no recibieron profilaxis¹⁷. Pese a no ser un estudio aleatorizado por cuestiones éticas, éste es un estudio fundamental, ya que por primera vez establece el principio y demuestra que intervenciones terapéuticas dirigidas contra el VRS pueden disminuir no sólo las manifestaciones agudas, sino también las secuelas pulmonares a largo plazo.

Con estos antecedentes nos encontramos actualmente en el año 2008. Por primera vez disponemos de un agente con clara eficacia terapéutica contra el VRS. En ciertas poblaciones los datos de eficacia son claros y sólidos, en otros grupos la información es limitada. Además, como agente terapéutico biológico, la producción de este anticuerpo monoclonal es compleja y costosa, lo que repercute en su alto precio en el mercado. En este contexto, ¿cómo diseñamos un patrón de pautas o recomendaciones que permitan una mejor utilización de este anticuerpo en la práctica clínica diaria de forma que los pacientes con mayor riesgo se beneficien de estas nuevas estrategias? Cuatro sociedades científicas pediátricas españolas han aceptado el reto y cada una, en función de su experiencia clínica particular y su evaluación crítica de la literatura médica, han elaborado recomendaciones que aportan un marco de actuación terapéutica que intenta ofrecer un balance de coste-beneficio apropiado a su población de pacientes con que se enfrentan en la práctica clínica habitual.

Con este propósito se organizó el trabajo multidisciplinario que se publica en este número de *Anales de Pediatría*¹⁸, para comparar y analizar desde un punto de vista metodológicamente riguroso, las diferentes perspectivas científicas y pautas de actuación de diferentes especialistas pediátricos españoles, representados por sus sociedades científicas correspondientes. El grupo formado por especialistas pediátricos en neonatología, cardiología, neumología y hematología y oncología, tuvo el objetivo principal de comparar las diferentes perspectivas y experiencias con el fin de aunar criterios e ideas que lleven a una mejor implementación de las pautas terapéuticas más adecuadas a las diferentes situaciones clínicas. Para ello, los autores decidieron utilizar el método de Delphi modificado, técnica no presencial desarrollada originalmente en la RAND Corporation. Los detalles metodológicos son fundamentales para entender el significado y la validez de las conclusiones, por lo que invito a los lectores a estudiarlos en detalle en el artículo original¹⁸. Esto es importante, ya que esta metodología no es tan frecuente en la mayoría de los trabajos que estamos acostumbrados a revisar los investigadores y profesionales clínicos. El cuestionario incluyó un amplio abanico de preguntas que permite valorar el impacto y la importancia de las infeccio-

nes por VRS en las distintas poblaciones pediátricas, y de ahí su repercusión desde el punto de vista de actuación terapéutica. Se evaluaron cinco áreas temáticas: epidemiología y repercusión de las infecciones respiratorias infantiles por VRS (4 ítems), población en riesgo de infección respiratoria grave por VRS (9 ítems), medidas higiénicas preventivas generales (20 ítems), indicaciones y recomendaciones de inmunoprofilaxis con palivizumab (21 ítems) y otras consideraciones (3 ítems).

Los resultados son interesantes y muestran un mayor consenso de lo que uno podría esperar en función de las diferentes perspectivas y estilos de actuación. En teoría, muchos factores podrían explicar importantes diferencias de opinión. Entre ellos, la diversa experiencia clínica, la solidez de la evidencia científica en cada grupo de pacientes, así como la relación entre el número de pacientes con infección por VRS tratado por cada grupo de especialistas y el porcentaje relativo de casos graves que se observan dentro de cada uno de esos grupos de riesgo. Otros factores importantes y que diferencian a los diferentes especialistas son la memoria histórica de la época anterior a la implementación de estas estrategias de prevención, los años de experiencia utilizando profilaxis con este anticuerpo y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes que permite observar las secuelas crónicas de estas infecciones.

Haciendo un rápido repaso de las diferentes áreas temáticas evaluadas, observamos los siguientes resultados: en el área de epidemiología (A) y en el valor de las medidas higiénicas (C), las respuestas son casi unánimes. En la evaluación de las poblaciones de riesgo (B) existe un marcado consenso en niños con neumopatías graves, nacidos pretérmino, cardiopatas y niños con inmunodeficiencias y cercano al consenso en niños con síndromes polimalformativos y cromosopatías, donde la información es todavía reciente. Las opiniones con respecto a los niños trasplantados y con leucemias en fase de inducción son intermedias, lo cual es interesante, ya que la mayoría de los especialistas encuestados no tiene demasiado contacto con estos pacientes. Nos llama la atención la relativa poca importancia otorgada al grupo de niños nacidos a partir de las semanas 35-37, o a término, especialmente durante las primeras 6 semanas de vida. Pese a que es difícil imaginar una estrategia universal de profilaxis con los anticuerpos disponibles actualmente, este grupo representa en nuestro hospital en Dallas más del 80% de los ingresos durante la época de invierno, actualmente cifrados en más de 500 casos anuales de los cuales 40-50 necesitan ingreso en cuidados intensivos.

Con respecto a las recomendaciones e indicaciones de la profilaxis (D), también se ha logrado un consenso marcado, incluso para definir los factores de riesgo importantes en el grupo de 32-35 semanas de edad gestacional. Las opiniones sobre la utilización de la profilaxis en este grupo de edad gestacional son muy variables en los dife-

rentes países; sin embargo, las respuestas del consenso valoran la importancia relativa de los diferentes factores de riesgo con un conocimiento detallado de los mismos, probablemente reflejando los estudios FLIP realizados en España¹⁹. Finalmente, en el último apartado (E) se resumen diferentes consideraciones generales y se plantea la posibilidad de tratar infecciones ya establecidas en pacientes de alto riesgo con la combinación de ribavirina y palivizumab administrado por vía intravenosa. En este apartado, a pesar de la limitada información disponible, hay una cierta valoración positiva por un grupo de especialistas. Claramente, ésta es un área donde la necesidad de estudios controlados es evidente.

El balance de este consenso multidisciplinario es visiblemente positivo. Además, puede servir de ejemplo como estrategia a utilizar en otras situaciones clínicas similares, en donde los diferentes grupos de especialistas se enfrentan con cuadros clínicos en los que no hay consenso establecido en las recomendaciones derivadas de estudios controlados. Una vez más, los especialistas pediátricos españoles han demostrado su visión y liderazgo para abordar un tema complejo de forma rigurosa y objetiva.

Volviendo ahora a una perspectiva general, y a pesar de que es importante reconocer el avance experimentado en los últimos 15 años en nuestro conocimiento de las infecciones por VRS, queda aún mucho camino por recorrer hasta que podamos estar satisfechos. El progreso conseguido hasta ahora debe ayudarnos a mantener y continuar nuestro esfuerzo como clínicos e investigadores tanto en la ciencia básica como su traslación a la práctica clínica diaria. El objetivo final es disponer de una vacuna segura y eficaz frente al VRS que podamos administrar desde la época de recién nacido. El progreso en esta área es lento y complejo debido a la habilidad del virus para evadir una respuesta inmune efectiva. Mientras tanto, necesitamos nuevas armas terapéuticas que nos permitan prevenir las infecciones por VRS en mayores grupos de población o tratar a niños con infecciones ya establecidas para poder disminuir así la morbilidad aguda y crónica causada por las infecciones por VRS. Éste es nuestro reto para la próxima década de investigación con el VRS, y este reto exige un esfuerzo conjunto y colaborativo entre las instituciones públicas que financian la investigación, la industria farmacéutica, las universidades y centros de investigación básica, así como los investigadores clínicos pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson IJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
2. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbegsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bron-

- chiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137-41.
3. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Tausig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541-5.
 4. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: A systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:733-9.
 5. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:199-204.
 6. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanok RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89:422-34.
 7. 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;329:1524-30.
 8. IMPACT Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102:531-7.
 9. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532-40.
 10. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, VanVeldhuisen P, Boron ML, et al. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease. Results from the 2000-2004 palivizumab outcomes registry. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:382-7.
 11. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: Results from the palivizumab outcomes registry. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:484-9.
 12. Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874-9.
 13. Medrano C, García-Guereta L, Grueso J. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005. The CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young.* 2007;17:360-71.
 14. Chávez-Bueno S, Mejías A, Merryman RA. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1089-93.
 15. Jafri HS, Chávez-Bueno S, Mejías A, Gómez AM, Ríos AM, Nasir SS, et al. Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis.* 2004;189:1856-65.
 16. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, et al. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: Time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4700-7.
 17. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151:34-42, 42 e1.
 18. Figueras Aloy J, López Sastre J, Medrano López C, Bermúdez-Cañete Fernández R, Fernández Pineda L, Bonillo Perales A, et al. Consenso multidisciplinario español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:63-71.
 19. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815-20.