



# VRS Avances Salud Infantil

## Los expertos estudian la ampliación de la profilaxis frente al VRS

Los niños prematuros nacidos a las 32-35 semanas de gestación son los grandes beneficiados

Nuevas recomendaciones para la protección de los prematuros frente al VRS



**Dr. Ramilo:**  
"Niños con fibrosis quística, afectación neuromuscular, oncológicos, trasplantados, inmunodeprimidos o síndrome de Down podrían beneficiarse"

La profilaxis del virus respiratorio sincitial (VRS) con el anticuerpo monoclonal palivizumab disminuye de forma significativa a menos de la mitad el riesgo de hospitalización de los bebés prematuros, según datos expuestos por el especialista en Infectología Pediátrica Dr. Octavio Ramilo (Universidad de Texas Southwestern Medical Center en Dallas, EE.UU.). El Dr. Ramilo, que ha intervenido en el XII

curso de actualización en Cardiología Pediátrica en el Hospital G.U. Gregorio Marañón de Madrid, ha destacado también los resultados preliminares de un estudio multicéntrico e internacional donde se indica que dicha estrategia preventiva reduce a un tercio el riesgo de sibilancias recurrentes en niños prematuros, comparados con un grupo también de niños prematuros que no recibieron profilaxis.

Hasta el momento la atención de los clínicos en relación con el virus respiratorio sincitial se ha enfocado básicamente en tres grupos de alto riesgo: prematuros, cardiopatías y niños con enfermedad pulmonar crónica. “Sin embargo -explica el Dr. Ramilo- a medida que hemos ido progresando en el estudio de la infección por VRS hemos identificado otros grupos también de muy alto riesgo: niños con enfermedades pulmonares como la fibrosis quística, niños con afectación neuromuscular que menoscaba la fisiología respiratoria, niños inmunocomprometidos por deficiencias congénitas o por tratamientos inmunosupresores relacionados con problemas oncológicos o trasplantes. Si estos niños adquieren la infección por VRS, pueden sufrir complicaciones muy serias, sobretodo en la fase aguda y también problemas a largo plazo.

### Otros grupos de muy alto riesgo

Hasta el momento la atención de los clínicos en relación con el virus respiratorio sincitial se ha enfocado básicamente en tres grupos de alto riesgo: prematuros, cardiopatías y niños con enfermedad pulmonar crónica. “Sin embargo -explica el Dr. Ramilo- a medida que hemos ido progresando en el estudio de la infección por VRS hemos identificado otros grupos también de muy alto riesgo: niños con enfermedades pulmonares como la fibrosis quística, niños con afectación neuromuscular que menoscaba la fisiología respiratoria, niños inmunocomprometidos por deficiencias congénitas o por tratamientos inmunosupresores relacionados con oncología o trasplantes... Si estos niños adquieren la infección por VRS, pueden sufrir complicaciones muy serias, tanto en la fase aguda como en épocas posteriores de su vida.

### Grupos diversos, riesgos comunes

#### -¿Por qué la infección puede ser especialmente grave en cada uno de estos grupos?

-En los niños con fibrosis quística se ha observado que los virus desencadenan crisis agudas, exacerbaciones del proceso pulmonar. Dado que habitualmente presentan un nivel de inflamación pulmonar aumentado, el virus sería un factor añadido para potenciar dicha inflamación y dificultad respiratoria.

Los pacientes con afectaciones neuromusculares tienen ya de por sí reducida la capacidad de la caja torácica, lo que impide que su dinámica pulmonar funcione de forma adecuada; en estas condiciones el virus les produce muchísimos problemas a la hora de expulsar secreciones y de incorporar ese mayor esfuerzo que necesitan para manejar la oxigenación. En lo que respecta a los niños inmunodeprimidos, al no poder hacer frente a los virus de forma efectiva, sufren una infección más severa asociada con un mayor grado de inflamación de la vía aérea, de tal

modo que algunas estadísticas apuntan a unos porcentajes de mortalidad del 30 al 50 por 100 en algunas series de trasplantados de médula ósea que se vieron infectados por el VRS.

#### **-En su intervención aludía usted también a los niños con síndrome de Down. ¿Por qué estos niños, como otros con determinadas cromosopatías congénitas, podrían ser grupo de especial riesgo frente al VRS?**

Cada hospital debería evaluar estos casos antes de la temporada del VRS, basarse en la experiencia clínica con otros grupos de riesgo y generalizar el uso compasivo siempre que se considere oportuno

-Es un tema muy interesante y merecería un estudio serio, ya que no hay nada publicado en la literatura médica. De entrada, todos sabemos que los niños con síndrome de Down tienen un elevado riesgo de sufrir cardiopatías congénitas. Además, siempre se ha descrito que padecen una cierta inmunodeficiencia, no muy bien caracterizada, pero que les crea problemas con el manejo de las infecciones, y obviamente con el VRS. Como digo, merecería estudiarse de forma detallada. Pero, sin duda, el grupo que de todos los posibles aparece como más claro candidato a la profilaxis del VRS es el de los niños afectados por fibrosis quística. Los datos son sobradamente expresivos y, al menos en nuestro hospital, se les administra de forma rutinaria.

### Evaluar e individualizar

#### **-Habida cuenta de las dificultades que plantea el desarrollo de estudios controlados con todos estos grupos de niños en riesgo, dado su número relativamente bajo, ¿cuál sería el camino a seguir para que se beneficiasen de la profilaxis frente al VRS?.**

-Cada hospital debería evaluar estos casos antes de la temporada del VRS, basarse en la experiencia clínica con otros grupos de riesgo y generalizar el uso compasivo siempre que se considere oportuno. En el caso de fibrosis quística, creo que no cabe la menor duda y hay un consenso muy claro. En lo que concierne a los inmunocomprometidos, si son niños a los que se administra inmunoglobulina cada mes, quizás convendría asociarles palivizumab con la inmunoglobulina durante la estación del VRS. En trasplantados de médula ósea, de corazón u oncológicos nosotros hemos utilizado tratamiento precoz: hemos combinado la ribavirina con el palivizumab intravenoso en el momento agudo y el resultado ha sido muy positivo. En

otro tipo de trasplante, hígado o intestino, nuestro hospital está estudiando la farmacocinética y dosificación para determinar la mejor estrategia de profilaxis en estos casos. Esperamos tener protocolos concretos a no mucho tardar. Es importante que llegemos a disponer de pautas generales para la práctica clínica con todos estos grupos, aunque luego la terapia haya de ser individualizada para cada caso concreto.

**-¿Habría otra alternativa válida para reducir la alta tasa de mortalidad por VRS que presentan estos niños si la infección progresa hasta una neumonía?**

-La respuesta es que no tenemos una estrategia claramente establecida y aquí reside el problema. Sabemos que los broncodilatadores o los esteroides no poseen efecto claro y demostrado en los metaanálisis, y para llegar a las vacunas todavía nos queda un largo camino. Por eso creo que hay que pensar seriamente en la profilaxis para estos grupos. Es más, posiblemente cabría plantearse también el interés en realizar estudios de esta terapia preventiva en niños a término muy jóvenes, concretamente en las primeras semanas de vida de los nacidos dentro de la estación del VRS (octubre-marzo). No en vano es bien sabido que el mayor número de ingresos hospitalarios, tras los grupos tradicionales de riesgo, se registra en estos niños de 4-6 semanas.

**El vínculo VRS-Asma**

La asociación entre el virus respiratorio sincitial y el broncoespasmo de repetición por asma no atópica es ya una evidencia científica avalada por estudios de amplia duración. El Dr. Ramilo es uno de los pioneros en el análisis científico de este fenómeno de gran trascendencia socio-sanitaria.

**La cohorte seguida por Sigurs en Suecia a los 13 años sigue demostrando la asociación clarísima entre el VRS y el broncoespasmo de repetición, con un alto porcentaje de aumento sobre el grupo control**

**-¿Qué nuevas aportaciones se han llevado a cabo recientemente en este campo?**

-Lo que algunos planteamos hace ya tres o cuatro años como hipótesis argumentada, está siendo ya avalado por el consenso mayoritario de la comunidad científica. Los estudios de Morgan, Stein, Martínez y Sigurs han sido reconfirmados con nuevas evidencias. La cohorte seguida por Sigurs en Suecia a los 13 años sigue demostrando la asociación clarísima entre el VRS y el broncoespasmo de repetición, con un alto porcentaje de aumento sobre el

grupo control. Lo mismo cabe decir de los estudios de Arizona y sur de Inglaterra, y del estudio europeo 353. Estos resultados similares en distintas latitudes dan una gran fuerza a esta observación. Por otra parte, en nuestro modelo experimental hemos comprobado recientemente que los ratones infectados por VRS presentan un aumento significativo de la expresión de un número de genes que regulan la inflamación y función celular y que ello se correlaciona con la severidad de la afectación pulmonar tanto aguda como crónica en el animal. A renglón seguido hemos observado cómo, tras la administración de los anticuerpos, la expresión de estos genes disminuye; es decir, donde antes veíamos una mejoría de la inflamación y de la hiperreactividad bronquial junto a una disminución en la replicación del virus, ahora vemos además que los anticuerpos monoclonales también reducen de forma marcada la expresión de genes que se correlaciona con enfermedad severa aguda y crónica.

**Mayor justificación de la profilaxis**

**-¿Significan estos datos una mayor justificación de la profilaxis actual frente al VRS?**

-Por supuesto. La comprobación de un beneficio a largo plazo debe inducirnos a contemplar la profilaxis no sólo como un recurso preventivo de la hospitalización del bebé, sino como una defensa frente a las posibles secuelas de bronquiolitis y daño pulmonar en años posteriores.

-Recientemente la Sociedad Española de Neonatología, sobre la base a la nueva evidencia científica disponible, ha recomendado la profilaxis frente al VRS en el grupo de niños 32 y 35 semanas de gestación que presenten dos o más factores de riesgo.

**- ¿Qué importancia tiene este hecho en su opinión?**

-Hay dos hechos importantes a resaltar. Por una parte, los datos propios del Grupo IRIS en España confirman los factores de riesgo y han permitido seleccionar entre ese grupo de niños tan amplio quiénes más se pueden beneficiar. Pero, al mismo tiempo, debemos retomar lo ya apuntado y señalar que esta profilaxis ofrece un beneficio tanto a corto como a largo plazo.

**-En Estados Unidos, donde usted ejerce actualmente, cuál es la práctica médica habitual en este segmento de prematuros?**

-Siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría se realiza una evaluación individual de cada prematuro en base de los factores de riesgo propios de cada paciente, aunque orientando la prioridad hacia los más expuestos.

Creo que aquí es muy importante estimar las circunstancias individuales de cada niño y valorar su peso y edad gestacional, en que nos encontramos de la estación de VRS, y también la situación familiar y social.

# Nuevas recomendaciones para la protección de los prematuros frente al VRS

## Los niños prematuros nacidos a las 32-35 semanas de gestación son los grandes beneficiados

Las nuevas recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS), aprobada por la Sociedad Española de Neonatología<sup>1</sup>, suponen una modificación sobre las que ya existían del año 2000 que favorece especialmente al grupo de niños prematuros de entre 32 y 35 semanas de gestación con dos o más factores de riesgo. El documento recuerda que “los prematuros de 35 semanas o menos de gestación, con o sin enfermedad pulmonar crónica (EPC), y los lactantes con cardiopatía congénita grave tienen un mayor riesgo de infección y hospitalización por el virus respiratorio sincitial. Las medidas higiénicas y los anticuerpos monoclonales para el VRS son eficaces en la disminución de la hospitalización en estos pacientes”.

### Con dos o más factores de riesgo

Hasta ahora se consideraba muy recomendable la profilaxis con el anticuerpo monoclonal palivizumab en prematuros con 28 o menos semanas de gestación menores de un año al comenzar la estación VRS, recomendable en aquellos prematuros de hasta 32 semanas menores de seis meses al comenzar la estación VRS y valorable individualmente en el grupo de niños prematuros de entre 33-35 semanas de gestación.

De acuerdo con las nuevas recomendaciones, la prevención sería muy recomendable para todos los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, niños con Enfermedad Pulmonar Crónica y niños con cardiopatías congénitas graves y recomendable en prematuros de 32-35 semanas de gestación menores de 6 meses que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación VRS, lactancia materna de dos meses o menos (por indicación médica), tener al menos un hermano en edad escolar menor de 14 años, asistencia a guardería, antecedentes familiares de sibilancias, convivir con 4 o más personas adultas en el hogar o niños que presenten malformaciones de vías aéreas o enfermedades neuromusculares.

### Factores de riesgo: Estudios FLIP Y PICNIC

Los factores de riesgo para el grupo de prematuros entre 33-35 semanas de edad gestacional fueron estudiados por dos grupos de investigación independientes. Por un lado un estudio multicéntrico desarrollado en España, el estudio FLIP cuya principal conclusión es que en niños prematuros de 33-35 semanas de edad gestacional, existen determinados factores de riesgo que incrementan de forma significativa el riesgo de infección respiratoria relacionada con el VRS y la hospitalización.

Estos factores de riesgo son los siguientes: edad cronológica absoluta al comienzo de la temporada VRS menor o igual a 10 semanas; lactancia materna menor o igual a 2 meses, presencia de al menos un hermano en edad escolar; mas de cuatro residentes habituales en el hogar y antecedentes familiares de sibilancias. El estudio concluye que esos factores de riesgo deberían ser examinados en los niños prematuros de 33-35 semanas de edad gestacional y debería considerarse la posibilidad de administración de palivizumab a aquellos en los que estén presentes 2 o más factores de riesgo. Conclusiones parecidas se muestran en el PICNIC Study Group en Canadá. En este caso los factores de riesgo significativos para infección y hospitalización por VRS para el mismo grupo de niños eran nacer en la primera parte de la estación del virus, es decir durante el otoño o inicio del invierno, niños que son pequeños para su edad gestacional, asistencia a guardería, convivir con más de 2 fumadores, hacinamiento en el hogar (más de 5 personas), hermanos en edad escolar, y sexo varón.

Ambos estudios, coinciden en señalar la existencia de factores de riesgo para el grupo de prematuros de 33 a 35 semanas de edad gestacional. Estos factores de riesgo varían dependiendo de los diseños de los estudios y de las diferentes poblaciones a estudiar.

1· Anales de Pediatría. Volumen 63. Nº 4. Octubre 2005