



VRS Avances Salud Infantil

Moderador:

– Dr. Carlos Paredes Cencillo, presidente del 55 congreso de la AEP

Ponentes:

– Dr. Manuel Sánchez-Solís (Hospital U. Virgen de la Arrixaca, Murcia) :
“Bronquiolitis aguda por VRS.”

– Dr. Eduardo González Pérez-Yarza (Hospital Donostia, San Sebastián):
“Revisión sistemática de la literatura: desde la infección por VRS a sibilancias recurrentes y asma.”

– Dr. Octavio Ramilo (Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.):
“Hallazgos experimentales VRS-asma. Nuestra experiencia clínica.”

“Virus respiratorio sincitial, hiperreactividad bronquial: ¿mito o realidad?”

1/06/2006 - Simposio satélite organizado por Abbott Laboratories en el marco del 55 congreso de la Asociación Española de Pediatría.



Las evidencia clínica y de laboratorio confirman la asociación entre VRS y sibilancias/asma

Dr. Paredes Cencillo: “Tenemos que conocer los mecanismos fisiopatológicos del VRS y clarificar el papel que juegan en el asma”



“La mayoría de los autores están de acuerdo en que la bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial en las primeras etapas de la vida tiene mucho que ver con el aumento de las sibilancias recurrentes, aunque tengan un carácter transitorio.”Igualmente las sibilancias en el curso de una infección por VRS pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma”. Así comenzó su exposición el Dr. Carlos Paredes Cencillo, que actuó de moderador en el simposio satélite “Virus respiratorio sincitial, hiperreactividad bronquial: ¿mito o realidad?”, que se desarrolló en el marco del 55 congreso de la Asociación Española de Pediatría, celebrado en Valencia (1-3 de junio 2006).

“Un poco más controvertida, y con ello tiene que ver el presente simposio, es su relación con el diagnósti-

co de asma. Tenemos que conocer los mecanismos fisiopatológicos del VRS y clarificar el papel que juegan en el asma, aunque las bronquiolitis más severas tienen mayor riesgo de desarrollo ulterior de asma “comentó también el Dr. Paredes Cencillo, que planteó como temas de posible análisis y discusión por parte de los ponentes las siguientes cuestiones: ¿los niños con asma tuvieron más infecciones virales respiratorias previas?, ¿asma e infecciones respiratorias virales tienen una química similar?, ¿el VRS es el desencadenante de las crisis en niños asmáticos?, ¿las sibilancias en el curso de una infección por VRS son factor de riesgo para desarrollo posterior de asma?, ¿la bronquiolitis más severa presenta mayor riesgo de desarrollo ulterior de asma?, ¿son los virus causa de asma?.

“Palivizumab reduce del 13,5% al 4% los ingresos en niños prematuros”

Dr. Manuel Sánchez-Solís (Hospital U. Virgen de la Arrixaca, Murcia) :
“Bronquiolitis aguda por VRS”

El Dr, Manuel Sánchez-Solís comenzó su exposición describiendo los factores de riesgo por los que un niño puede sufrir la infección por virus respiratorio sincitial. “Entre el 60 y el 80% de los niños se infectan en el primer año de vida y en los dos primeros años prácticamente el 100 por 100 demuestran haber tenido contacto con este virus. Cada invierno se infecta un tercio de la población, proporción que se eleva a dos tercios de los lactantes y los ancianos. En torno al 2 por 100 de los niños infectados por una infección por VRS terminan siendo hospitalizados. Las curvas de infección y hospitalización registradas en nuestro medio entre noviembre y marzo son reproducibles en cualquier otro lugar.”

Paulatinamente -comentó el especialista- se han ido conociendo factores de riesgo que determinan estas cifras generalizadas: factores ambientales, factores genéticos del propio enfermo y una respuesta inmunitaria, a veces sorprendente, frente al VRS.

Factores recogidos y documentados son: el sexo varón, la edad (mayor riesgo cuanto más pequeño el bebé), nacer al comienzo de la estación del VRS (que multiplica casi por 2 las probabilidades de hospitalización). Otro factor que se ha identificado y establecido a lo largo de los últimos años es el hacinamiento, el número de hermanos que conviven en el hogar y la asistencia a guarderías (riesgo de ingreso multiplicado prácticamente por 6).

“La función pulmonar de los hijos de madres que fumaron durante la gestación es significativamente peor que la de los niños de madres no fumadoras”

El Dr. Sánchez-Solís se refirió a los trabajos del Dr. Simoes como referencia ampliamente documentada de todos estos factores de índole ambiental. Asimismo citó los trabajos del Grupo español IRIS en relación con la incidencia de Infección por el VRS en niños prematuros y sus factores de riesgo. Como factor especial de riesgo de bronquiolitis, el especialista hizo hincapié en la



influencia del tabaquismo materno y presentó datos propios de que la gravedad y la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por Bronquiolitis aguda por VRS son superiores entre los niños expuestos al humo del tabaco.

Factores clínicos y genéticos

Describió a continuación los factores clínicos, que asimismo son determinantes de la gravedad y de que la infección por VRS oriente el proceso hacia una infección de vías bajas: broncodisplasia pulmonar, nacimiento prematuro, cardiopatías congénitas... “El trabajo de Xavier Carbonell y el Grupo IRIS demuestra que la tasa de ingreso de recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas es de 131 a 134 por 1.000, mientras que en la población general neonatal es de 25 por 1.000; es decir, estamos hablando de multiplicar por 5 el riesgo de ingreso de prematuros a causa de infección por VRS.”

Respecto al riesgo que representa la función pulmonar disminuida, recordó que las conclusiones extraídas del estudio de la cohorte de Tucson seguida por el Dr. Martínez, en Arizona, y publicado ya en 1988, descri-

ben que los niños nacidos con peor función pulmonar, previa a su primera infección respiratoria, son el grupo con mayor riesgo de contraer una infección por VRS grave y consiguiente ingreso.

Insistió de nuevo en el riesgo del tabaquismo y aludió a un estudio del año 2000 donde se explicita que la función pulmonar de los hijos de madres que fumaron durante la gestación es significativamente peor que la de los niños de madres no fumadoras.

Aludió asimismo a la posibilidad de mayor riesgo frente al VRS en los niños con fibrosis quística, inmunodeprimidos y niños que han recibido un trasplante.

El Dr. Sánchez Solís describió finalmente los mecanismos celulares que ponen de relieve la influencia del factor genético en la infección por el virus respiratorio sincitial. “En función de cuál sea la genética del surfactante del paciente, tendrá más o menos riesgo de que la enfermedad sea más grave.”

La respuesta inmune

En cuanto a la respuesta del sistema inmunológico frente al virus respiratorio sincitial,

el especialista destacó que presenta dos características que podrían calificarse de excepcionales: no deja inmunidad permanente pero el VRS no emplea “estrategias” mutantes al estilo del virus de la gripe, y además, hay que añadir la negativa experiencia obtenida con la vacuna que se ensayó con virus vivos en los años 60: los niños que habían sido vacunados, no sólo no quedaban inmunizados sino que desarrollaban una infección grave.

“Hoy vamos ya conociendo algunos rasgos importantes de esa respuesta inmune y de la capacidad del VRS de escapar a ella”, señaló el Dr. Sánchez Solís, que describió algunos de los mecanismos biológicos de la peculiar conducta del VRS en relación con el sistema inmunológico.

“Paulatinamente vamos abriendo nuevos caminos de investigación y, por tanto, descubriendo nuevas dianas terapéuticas, como ocurrió en su día con el Palivizumab, que, como vemos, reduce al 4% los ingresos en aquellos neonatos prematuros que recibieron palivizumab, frente al 13,5% en aquellos que no se beneficiaron de la profilaxis.

“Existe asociación entre VRS y desarrollo de sibilancias recurrentes/asma, objetivable hasta un periodo de 11 años”

Eduardo González Pérez-Yarza (Hospital Donostia, San Sebastián):
“Revisión sistemática de la literatura: desde la infección por VRS a sibilancias recurrentes y asma”

“El virus respiratorio sincitial es un “partenaire” apasionante en la práctica clínica de los neumólogos infantiles y sin duda también para la mayoría de pediatras”, afirmó el Dr. González Pérez-Yarza al inicio de su intervención. “Y ello es así, entre otros motivos, porque queremos descubrir si realmente el VRS es el agente capaz de producir sibilancias recurrentes y asma. Y, en consecuencia, cómo podríamos intervenir para modificar el curso natural de la enfermedad”.

Para aportar elementos de respuesta a la primera cuestión, el especialista de la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Donostia ofreció una amplia y documentada revisión sistemática de la literatura médica hasta el momento actual, literatura que suma ya más de dos centenares de trabajos sobre el tema.



“Palivizumab reduce del 13,5% al 4% los ingresos en niños prematuros”

Dr. Manuel Sánchez-Solís (Hospital U. Virgen de la Arrixaca, Murcia) :
“Bronquiolitis aguda por VRS”

El Dr. Manuel Sánchez-Solís comenzó su exposición describiendo los factores de riesgo por los que un niño puede sufrir la infección por virus respiratorio sincitial. “Entre el 60 y el 80% de los niños se infectan en el primer año de vida y en los dos primeros años prácticamente el 100 por 100 demuestran haber tenido contacto con este virus. Cada invierno se infecta un tercio de la población, proporción que se eleva a dos tercios de los lactantes y los ancianos. En torno al 2 por 100 de los niños infectados por una infección por VRS terminan siendo hospitalizados. Las curvas de infección y hospitalización registradas en nuestro medio entre noviembre y marzo son reproducibles en cualquier otro lugar.”

Paulatinamente -comentó el especialista- se han ido conociendo factores de riesgo que determinan estas cifras generalizadas: factores ambientales, factores genéticos del propio enfermo y una respuesta inmunitaria, a veces sorprendente, frente al VRS.

Factores recogidos y documentados son: el sexo varón, la edad (mayor riesgo cuanto más pequeño el bebé), nacer al comienzo de la estación del VRS (que multiplica casi por 2 las probabilidades de hospitalización). Otro factor que se ha identificado y establecido a lo largo de los últimos años es el hacinamiento, el número de hermanos que conviven en el hogar y la asistencia a guarderías (riesgo de ingreso multiplicado prácticamente por 6).

“La función pulmonar de los hijos de madres que fumaron durante la gestación es significativamente peor que la de los niños de madres no fumadoras”

El Dr. Sánchez-Solís se refirió a los trabajos del Dr. Simoes como referencia ampliamente documentada de todos estos factores de índole ambiental. Asimismo citó los trabajos del Grupo español IRIS en relación con la incidencia de Infección por el VRS en niños prematuros y sus factores de riesgo. Como factor especial de riesgo de bronquiolitis, el especialista hizo hincapié en la



influencia del tabaquismo materno y presentó datos propios de que la gravedad y la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por Bronquiolitis aguda por VRS son superiores entre los niños expuestos al humo del tabaco.

Factores clínicos y genéticos

Describió a continuación los factores clínicos, que asimismo son determinantes de la gravedad y de que la infección por VRS oriente el proceso hacia una infección de vías bajas: broncodisplasia pulmonar, nacimiento prematuro, cardiopatías congénitas... “El trabajo de Xavier Carbonell y el Grupo IRIS demuestra que la tasa de ingreso de recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas es de 131 a 134 por 1.000, mientras que en la población general neonatal es de 25 por 1.000; es decir, estamos hablando de multiplicar por 5 el riesgo de ingreso de prematuros a causa de infección por VRS.”

Respecto al riesgo que representa la función pulmonar disminuida, recordó que las conclusiones extraídas del estudio de la cohorte de Tucson seguida por el Dr. Martínez, en Arizona, y publicado ya en 1988, descri-



una vez inoculado en los ratones que son iguales genéticamente, inicia su replicación a partir de las 24 horas y alcanza el pico de replicación en torno al día 4-5. A partir del día 7-8 ya no se puede cultivar el virus ni en el pulmón ni en el lavado bronquio-alveolar. Pese a ello la inflamación, las secreciones, las sibilancias persisten de forma marcada.

Llamó la atención sobre el paralelismo entre el proceso de la infección en el modelo experimental animal y en los niños y subrayó cómo el virus no sólo causa anomalías en la función respiratoria sino también inflamación crónica de la vía aérea y daño pulmonar a largo plazo. Concluyó que los resultados de su experiencia de laboratorio llevan a pensar no sólo en un modelo de bronquiolitis aguda sino en un modelo de asma experimental inducida por VRS.

En cuanto a la intervención terapéutica en el proceso, el Dr. Ramilo se refirió al significativo efecto de Palivizumab, que consigue disminuir de forma marcada la inflamación, la hiperreactividad bronquial, en los ratones que reciben el anticuerpo de forma profiláctica frente a los que no lo reciben. Además, se aprecia un beneficio a largo plazo.

Al respecto comentó el estudio del grupo del Dr. Simoes en el que se incluyeron 193 niños prematuros que habían recibido profilaxis y no tenían afectación pulmonar, comparándolos con 231 prematuros que no habían recibido palivizumab. El seguimiento demostró que, inde-

pendientemente de la historia familiar y otros factores de riesgo, casi un 20% del grupo control (que no había recibido la profilaxis) presentaba episodios de sibilancias al primer año, frente a sólo un 6,8% de los prematuros que habían recibido palivizumab. “Como ven la diferencia es altamente significativa -comentó el profesor Ramilo-. Ello nos invita a pensar que quizás previniendo la infección o suprimiendo la replicación del VRS, podremos conseguir un efecto que tal vez no se limite sólo a prevenir el episodio agudo que constituye un ingreso por VRS sino que contribuya a modular el daño pulmonar crónico a largo plazo.”

Por último expuso la observación realizada en el modelo experimental, en el que los análisis por PCR detectan ARN viral en el pulmón, un año después de la inoculación con el virus, en el 100 por 100 de los ratones infectados. “Nuestra duda y lo que pretendemos averiguar es si esta persistencia del virus tiene que ver con las manifestaciones pulmonares crónicas.” “En Dallas hemos comenzado un estudio observacional con PCR en niños que tenían bronquiolitis. Observamos que a los 30 días el 40 por 100 de los niños tenían ARN viral detectado en las secreciones nasales, lo que nos lleva a pensar en un posible paralelismo real entre el ratón y el niño.” Por último se refirió a una reciente observación en un estudio limitado, también en el modelo animal, respecto a un descenso de la carga viral a las cuatro semanas en los ratones que habían recibido palivizumab.