

Infección respiratoria aguda por Virus Sincitial Respiratorio

- La infección respiratoria aguda es una de las principales causas de morbi-mortalidad, en la etapa neonatal y también en el lactante.
- El virus sincitial respiratorio (VSR) es un patógeno de muy alta incidencia, responsable del 90% de las internaciones pediátricas por bronquiolitis y hasta del 50% de las hospitalizaciones por neumonía en invierno. ^(1,2)
- Su tratamiento, como en otras infecciones por virus, se limita a medidas de soporte, oxigenoterapia y asistencia respiratoria, ⁽³⁾ por lo que la clave de su abordaje es la profilaxis en grupos de riesgo con el anticuerpo monoclonal anti-VSR, el palivizumab.

El virus sincitial respiratorio

El virus sincitial respiratorio (VSR) es un miembro del género *neumovirus*, de la familia *Paramyxoviridae*.

Su distribución es mundial, produciendo epidemias anuales estacionales, desde el otoño tardío, con ocurrencias máximas en invierno, y hasta la primavera en países con climas templados. ⁽⁴⁾ En los climas tropicales los máximos del VSR se observan durante la estación lluviosa. ⁽⁴⁾

Se trata de un virus altamente contagioso que afecta al 50% de los lactantes durante la estación fría.

La transmisión es exclusivamente humana y se realiza por contacto directo con secreciones, por aerosol y a través de material no vivo que transporta al VSR. Puede persistir durante más de 6 horas en superficies ambientales contaminadas por secreciones nasales de niños con infección aguda, y sobre manos, prendas de ropa y pañuelos de papel por 30 minutos. ⁽⁴⁾

El período de incubación es de cuatro a seis días. La eliminación del virus dura entre tres y ocho días, aunque en lactantes pequeños puede durar hasta tres o cuatro semanas.

El virus se difunde ampliamente, hay estudios que demuestran que dos tercios de todos los lactantes se infectaron con el VSR durante el primer año de vida y que a los dos años de edad, prácticamente todos los niños se habían infectado al menos una vez con el virus sincitial respiratorio. ⁽⁵⁾

La enfermedad severa con el virus sincitial respiratorio ocurre comúnmente entre los lactantes que adquieren la **infección primaria en el primer año de vida**.

La máxima incidencia de neumonía y bronquiolitis por VSR ocurre en lactantes saludables de entre 2 y 6 meses de edad.

La severidad de la enfermedad con el virus sincitial respiratorio disminuye con la edad y en la reinfección.

Grupos de alto riesgo

Los recién nacidos de pre-término o prematuros (nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) constituyen un grupo de alto riesgo de enfermedad seria por el virus sincitial respiratorio debido a:

- Bajos niveles de anticuerpos adquiridos vía transplacentaria. ^(2,6,7) Hasta el 20% de los prematuros requerirá internación debido al VSR. ⁽⁶⁾
- Vías aéreas poco desarrolladas; cuando requieren ventilación mecánica, puede ocurrir deterioro adicional del pulmón, como resultado del barotrauma (daño producido por la presión).

Son por tanto grupos especialmente vulnerables a la infección con el virus sincitial respiratorio:

- los recién nacidos de prematuros,
- los portadores de displasia broncopulmonar o enfermedad crónica del pulmón,
- los que presentan cardiopatías congénitas (CC).

El virus sincitial respiratorio infecta también a los **adultos**, aunque la enfermedad es usualmente más moderada que en los niños. El virus es causa progresivamente reconocida de enfermedad seria en los adultos mayores, donde "produce excesiva morbilidad en los adultos mayores que residen en hogares de asistencia y en la comunidad". ⁽⁸⁾

Pautas de la Academia Americana de Pediatría para el uso del palivizumab^(1,2)

• Lactantes y niños con enfermedad crónica del pulmón que han requerido terapia médica por dicha patología en el lapso de 6 meses antes del inicio de la estación de VSR.
Edad máxima de inicio de profilaxis: 2 años.

• Prematuros <28 semanas de edad gestacional
Edad máxima de inicio de profilaxis: 1 año

• Prematuros de 29-32 semanas de edad gestacional
Edad máxima de inicio de profilaxis: 6 meses

• Prematuros de 33-35 semanas de edad gestacional menores de 6 meses al inicio de la estación de VSR y con 2 ó más de los factores de riesgo siguientes:
- Asistencia en el cuidado del niño
- Hermanos en edad escolar
- Exposición a contaminantes ambientales del aire
- Anormalidades congénitas de las vías aéreas
- Enfermedad neuromuscular severa

• Lactantes y niños con enfermedad cardíaca congénita cianótica hemodinámicamente significativa.

Tabla 1

Se han reportado varias epidemias en los pacientes en albergues y en adultos jóvenes institucionalizados. El virus sincitial respiratorio puede causar también enfermedad seria en los adultos **inmunosuprimidos** y puede ser especialmente severo en los pacientes de cualquier edad que han recibido trasplante de médula ósea o de órganos sólidos.

Clinica de la enfermedad por VSR

Entre el 30-70% de los niños menores, infectados inicialmente con el VSR desarrollan **neumonía o bronquiolitis**.⁽⁹⁾

La presentación inicial de la infección con VSR en los niños más pequeños es usualmente una **infección respiratoria alta**, con congestión nasal, faringitis y fiebre (38-40°C), de varios días de evolución.

La **otitis media** es una complicación común de la infección con el VSR en los niños menores.⁽⁹⁾

Pocos días después de los síntomas iniciales, pueden desarrollarse signos de infección respiratoria baja, con tiraje intercostal, taquipnea, crepitaciones, sibilancias, tos e hipoxemia.

Los hallazgos radiológicos del tórax pueden variar, pero los más comunes son infiltrados intersticiales e hiperinflación, con un 20% de condensación lobular, segmental o subsegmentaria. La hiperinsuflación y la condensación en el lóbulo medio o superior derecho del pulmón, si bien son características del virus sincitial respiratorio, pueden también deberse a otras neumonías (otros virus o bacteriana).⁽⁹⁾

La duración de la enfermedad en la mayoría de los casos es de 7-12 días y las internaciones duran en promedio 4-7 días.⁽¹⁾

Las complicaciones agudas de la infección con VSR incluyen hipoxemia, apnea y falla respiratoria

que pueden conducir a la asistencia ventilatoria mecánica.

Las infecciones en niños mayores y en adultos que repiten infecciones con VSR tienden a ser más moderadas y limitadas al tracto respiratorio superior.

En los adultos inmunocomprometidos, los signos y síntomas de la infección con VSR son similares a los observados en los niños. Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad de la infección con el VSR entre los pacientes con trasplante de médula ósea u órganos sólidos, pueden ser especialmente graves sobretodo cuando éstas ocurren antes del trasplante.

Profilaxis

Ante la falta de tratamiento eficaz, las medidas de profilaxis son la principal herramienta para el control de las infecciones por VSR.

La profilaxis se basa en medidas para minimizar la transmisión del virus y la inmunoprofilaxis con palivizumab.

Para minimizar la propagación del virus se recomienda:

- Lavado de manos estricto.
- Uso de guantes descartables.
- Aislamiento de los pacientes.
- Uso de tapaboca.
- Ventilación con presión de aire negativa.

Inmunoprofilaxis

Como se señaló anteriormente, los prematuros no reciben completa protección de anticuerpos de sus madres, porque la mayoría de los anticuerpos IgG son recibidos en los últimos 3 meses del embarazo.⁽¹⁰⁾

En la década de 1960 se preconizó la vacunación con VRS inactivado, lo que demostró la producción de anticuerpos. Sin embargo estos lactantes enfrentados al VRS igual desarrollaron enfermedad y no presentaron formas menos graves.

En los finales de los años 1980 se inició el tratamiento profiláctico de los lactantes de alto riesgo con anticuerpos IgG.⁽²⁾ Si bien la inmunoglobulina estándar por vía I/V produjo pocos efectos colaterales, no se llegó a lograr niveles protectores.

El desarrollo del anticuerpo monoclonal humanizado, palivizumab, marcó un progreso importante en la profilaxis del virus sincitial respiratorio.

En las etapas iniciales se realizaron estudios inmunológicos en ratones, para desarrollar una colección extensa de anticuerpos monoclonales contra el VSR.

En una serie de estudios, se seleccionó el anticuerpo con la mayor afinidad de enlace a la proteína F del virus y la más efectiva actividad neutralizante del virus sincitial respiratorio. La secuencia genética correspondiente al CDR de este anticuerpo fue entonces identificada e incorporada en un gen humano por la IgG.

A través de estas técnicas biológicas moleculares sofisticadas y laboriosas, se creó una molécula IgG esencialmente humana, con alta afinidad de enlace a la proteína F y alta eficacia en la neutralización del virus sincitial respiratorio, el **palivizumab**.

Distintos estudios han demostrado que el costo de la administración de palivizumab como profiláctico es francamente menor que los gastos generados por la internación de los recién nacidos con infección respiratoria, aun sin requerir asistencia ventilatoria mecánica.

Mecanismo de acción del Palivizumab

En el proceso de desarrollo del palivizumab, se identificaron dos glicoproteínas en la superficie del virus VSR, la glicoproteína F y la G, como blancos posibles para anticuerpos anti-VSR.⁽⁹⁾

La proteína F en particular promueve la **fusión** del virus con la célula epitelial respiratoria, permitiendo al virus reconocer y penetrar las células. También se expresa sobre la superficie de las células infectadas y promueve la **fusión con otras células** , lo que conduce a la formación de la sincitia.

El blanco para la acción del palivizumab es por tanto un sitio antigénico (sitio A) sobre la proteína F, dado que además se mantiene en las distintas cepas del virus sincitial respiratorio. Su acción demostró capacidad de prevenir o tratar las infecciones del virus sincitial respiratorio en ratones o en las ratas del algodón, y luego de varios estudios clínicos en humanos también se demostró su eficacia.

Dos estudios piloto en Fase III demostraron la seguridad y eficacia del palivizumab en grupos de alto riesgo. El estudio IMPact-RSV mostró que palivizumab redujo significativamente las tasas de hospitalización en los niños prematuros con enfermedad pulmonar crónica.⁽¹¹⁾

El estudio "cardíaco" con palivizumab demostró reducción significativa de las hospitalizaciones por el virus sincitial respiratorio en niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa.

Palivizumab obtuvo licencia (en los Estados Unidos en 1998, en la Unión Europea en 1999 y en Japón en el 2002) para uso en prematuros y en niños con enfermedad crónica del pulmón. En el 2003, la UE y EE.UU aprobaron el uso del palivizumab en lactantes y en niños jóvenes con CC hemodinámicamente significativa.

Indicaciones actuales de la inmunoprofilaxis con palivizumab

El Palivizumab se considera actualmente indicado para la prevención de la infección respiratoria baja producida por el VSR en pacientes pediátricos de alto riesgo: displasia broncopulmonar (BPD), prematuridad (< 35 semanas de edad gestacional) y niños con enfermedad cardíaca congénita, hemodinámicamente significativa.

Muchas sociedades de neonatología nacionales y/o sociedades pediátricas alrededor del mundo, han editado sus propias directrices para el uso del palivizumab.

Las primeras pautas fueron las de la Academia Americana de Pediatría (AAP); que sirvieron como base para algunas de las recomendaciones editadas en otros países (*ver Figura 1*).⁽¹²⁾

La dosis recomendada del Palivizumab® (palivizumab) es de 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante los períodos de predominio del virus sincitial respiratorio en la comunidad.

Cuando es posible, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VSR.

Se ha recomendado que los niños que son dados de alta de una unidad de cuidado intensivo neonatal durante la estación del virus sincitial respiratorio, reciban su primera dosis de palivizumab 3-5 días antes del alta hospitalaria.

Las dosis posteriores se deben administrar mensualmente a lo largo de la estación de VSR para mantener la protección.

Bibliografía

1. Hall CB. In: Feigen RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1992:2084-2111.
2. Simoes EAF, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis: the story so far. *Resp Med*. 2002;96(suppl B):S16-S25.
3. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1997;176:1215-1224.
4. Aujard Y, Faroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med*. 2002;96(suppl B): S9-S14.
5. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543-546.
6. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Resp Med*. 2002;96(suppl B):S1-S7.
7. Yeung CY, Hobbs JR. Serum-gamma-G-globulin levels in normal, premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet*. 1968;1(7553):1167-1170.
8. Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in older persons. *Vaccine*. 1998;16(18):1775-1778.
9. Hall CB, Hall BL. Bronchiolitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1501-1509.
10. Groothuis JR. Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:414-417.
11. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531-537.
12. American Academy of Pediatrics Policy Statement. Revised indication for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112(6):1442-1446.