

Conferencia

Virus respiratorio sincitial: antiguos retos y nuevas estrategias

O. RAMILO

Southwestern Medical Center. Dallas. EE.UU.

RESUMEN

El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es un virus ARN de la familia paramixoviridae. Está constituido por 10 proteínas fundamentales de las cuales dos, asociadas a la envoltura, son las más importantes en el desarrollo de inmunidad protectora frente a este virus. La proteína G es responsable de la adhesión del virus a las células del epitelio respiratorio y la proteína F que facilita la fusión. El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es uno de los principales patógenos respiratorios en lactantes y niños pequeños en todo el mundo. Afecta al 50-65% de niños durante el primer año de vida y a los tres años de edad se estima que el 100% han tenido contacto con el VRS en algún momento. Entre 25-40% de niños infectados por VRS desarrollan infección del tracto respiratorio inferior. Aunque las tasas de mortalidad son bajas (<1%) en ciertas poblaciones de riesgo llegan hasta un 3%. A pesar que son ya más de 40 años de esfuerzos de investigación no disponemos aún de una vacuna eficaz y cada año se estima que en Estados Unidos requieren hospitalización unos 120.000 (quizá hasta 300.000) lactantes por bronquiolitis secundaria a VRS, con un coste estimado de unos 300 millones de dólares. Pero la importancia de la infección por VRS no se limita al coste que supone la enfermedad en la fase aguda, si no la morbilidad que ocasiona a largo plazo.

Hay evidencia reciente de que la infección respiratoria de vías bajas (IRVB) por VRS se asocia de forma significativa con un aumento de riesgo de padecer sibilancias recurrentes, incluso en niños que no han precisado hospitalización. De hecho niños que han tenido una IRVB por VRS tienen hasta 4,3 veces más probabilidad de desarrollar sibi-

lancias recurrentes a los 6 años de edad, en comparación con niños sin IRVB, este riesgo va disminuyendo progresivamente y deja de ser estadísticamente significativo a los 13 años de edad. No obstante la mayoría de la evidencia sugieren que son las formas graves de infección por VRS las que se asocian a sibilancias y disnea recurrente. En un estudio llevado a cabo en Suecia se evaluaron de forma prospectiva 47 lactantes hospitalizados por bronquiolitis secundaria a VRS y encontraron que el VRS se asoció de forma significativa tanto a asma como a otras formas de obstrucción de la vía aérea y también a sensibilización con alérgenos. Esta asociación persistió hasta los 7 años de edad.

Las opciones terapéuticas disponibles para tratar la infección aguda por VRS continúan siendo limitadas ya que no se conoce bien la patogénesis de la enfermedad que parece estar mediada tanto por el efecto directo del virus como por la respuesta inflamatoria del huésped. En la discusión revisaremos recientes estudios de tratamiento realizados por nuestro grupo en Dallas.

La estrategia que de momento ha ofrecido mejores resultados es el uso profiláctico de anticuerpos monoclonales (palivizumab) dirigidos contra la proteína F (fusión) del VRS. Según demostró el estudio inicial Impact, y los subsiguientes "Outcomes Registry", y el estudio del grupo IRIS en España, la administración de palivizumab cada 30 días durante la estación respiratoria a niños de alto riesgo disminuye de forma significativa los ingresos hospitalarios debidos a infección por VRS. Muy recientemente se presentó en la reunión de la Academia Americana de Pediatría un estudio realizado en niños con cardiopatía congénita (en el que también participó nuestro centro) y confirmó una vez

más la eficacia de esta estrategia en otra población de riesgo diferente.

Por último repasaremos nuestros estudios con el modelo experimental de VRS que nos permite caracterizar en detalle la patogénesis de esta infección y evaluar nuevas estrategias terapéuticas. Les mostraré nuestros datos recientes demostrando que el VRS no sólo origina bronquiolitis aguda sino también secuelas a largo plazo caracterizadas por hiperreactividad bronquial y alteraciones inflamatorias persistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1440-6
2. Sigurs, N., et al., 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(5): p. 1501-7.
3. Sigurs, N., et al., Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*, 1995. 95(4): p. 500-5.
4. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531-7.
5. Stein, R.T., et al., Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years [see comments]. *Lancet*, 1999. 354(9178): p. 541-5.
6. Sheeran, P., et al., Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1999. 18(2): p. 115-22.
7. Welliver, R.C., Immunology of respiratory syncytial virus infection: eosinophils, cytokines, chemokines and asthma [In Process Citation]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. 19(8): p. 780-3; discussion 784-5; 811-3.
8. Malley, R., et al., Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis*, 1998. 178(6): p. 1555-61.
9. Ramilo O. (Guest Editor). Focus on Respiratory Syncytial Virus. *Pediatr. Infect. Dis. Supplement*, 2000; 19:771-813
10. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Guthrie C, Sheeran P, Hardy RD, Ottolini MG, Ramilo O., DeVincenzo J.P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus infection: Effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185: 1222-8.
11. Chavez-Bueno S., A. Mejias, A. Rios, J. Hatfield, P. Kapur, B. B. Rogers, O. Ramilo, H. S. Jafri. Persistence of Airway hyperresponsiveness (AHR) after resolution of acute respiratory syncytial virus (RSV) disease in a murine model without allergic sensitization. (abstract V-477) In program and abstracts of the 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 24-30, 2002, San Diego, CA
12. A. Mejías, S. Chávez- Bueno, A. Ríos, J. Saavedra, J Hatfield, P. Kapur, B. B. Rogers, H. S. Jafri, O. Ramilo. Anti-RSV neutralizing antibody decreases lung inflammation, airway obstruction and airway hyperresponsiveness (AHR) in the respiratory syncytial virus (RSV) murine model. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, May 3-6 2003. Seattle, Washington. USA.