

## Bronquiolitis, una puesta al día

La bronquiolitis es una enfermedad de gran impacto en la salud pública con una importante morbi-mortalidad en niños pequeños

Autor: H. Cody Meissner, M.D. *N Engl J Med* 2016;374:62-72.

Página 1



### Resumen:

- Pocas enfermedades tienen un mayor efecto en la salud de los niños pequeños que las enfermedades virales del tracto respiratorio inferior. Aproximadamente 800.000 niños en los Estados Unidos, o aproximadamente el 20% de la cohorte de nacimiento anual, requiere atención médica ambulatoria durante el primer año de vida debido a una enfermedad causada por el virus sincicial respiratorio (VSR).<sup>1</sup>
- Entre el 2 y el 3% de todos los niños menores de 12 meses de edad son internados con diagnóstico de bronquiolitis, lo que representa entre 57.000 y 172.000 hospitalizaciones anuales.<sup>1-4</sup> Los gastos hospitalarios estimados a nivel nacional por cuidados relacionados con la bronquiolitis en niños menores de 2 años superaron los \$ 1.700 millones en 2009.<sup>5</sup>
- En 2005, se estimó que a nivel mundial sólo el VRS causaba entre 66.000 y 199.000 muertes entre niños menores de 5 años de edad, con un número desproporcionado de estas muertes en países con recursos limitados.<sup>6,7</sup> En cambio, en los Estados Unidos la bronquiolitis debida a VSR es causa de menos de 100 muertes en niños pequeños anualmente.<sup>8</sup>
- Esta revisión describe la comprensión actual de la bronquiolitis, incluyendo el número creciente de virus, incluyendo el número creciente de virus que se sabe que la causan, la comprensión actual de su patogénesis, la importancia del medio ambiente y de los factores genéticos del huésped, el rol estacional, la raza y el sexo en las tasas de procesos de bronquiolitis y episodios posteriores de sibilancias. Además, se resumen las guías de la Academia Americana de Pediatría con respecto al diagnóstico, tratamiento y prevención de la bronquiolitis.<sup>9,10</sup>

### ► Características clínicas

Un niño pequeño con bronquiolitis se presenta típicamente a un profesional de la salud durante los meses de invierno después de 2 a 4 días de fiebre baja, congestión nasal y rinorrea con síntomas de enfermedad del tracto respiratorio inferior que incluyen tos, taquipnea y aumento del esfuerzo respiratorio manifestado por ronquido, aleteo nasal, y retracciones intercostales, subcostales o supraclaviculares<sup>11</sup>.

Se pueden auscultar estertores inspiratorios y sibilancias espiratorias. Se han propuesto varias definiciones de bronquiolitis, pero el término se aplica generalmente a un primer episodio de sibilancias en lactantes menores de 12 meses de edad. La apnea, especialmente en los recién nacidos prematuros en los primeros 2 meses de vida, puede ser una manifestación temprana de la bronquiolitis viral.<sup>12</sup> Las tasas de apnea notificadas entre los lactantes con bronquiolitis oscilan entre 1 y 24%, lo que refleja diferencias en las definiciones de Bronquiolitis y apnea y la presencia de afecciones coexistentes.

El curso variable de la bronquiolitis y la incapacidad del personal médico para predecir si se necesitará cuidado de apoyo a menudo resulta en la admisión hospitalaria incluso cuando los síntomas no son graves. Se ha propuesto una variedad de marcadores clínicos potenciales para identificar a los lactantes que están en riesgo de padecer una enfermedad grave.

Desafortunadamente, los sistemas de puntuación actuales tienen baja potencia para predecir si la enfermedad progresará a complicaciones graves que requerirían cuidados intensivos o ventilación mecánica.

⋮ *La bronquiolitis es una enfermedad sumamente frecuente que afecta sistemáticamente a un*

## ► Causas Virales

La disponibilidad de técnicas de detección molecular ha permitido identificar un grupo diverso de virus que son capaces de causar bronquiolitis. Aunque la proporción reportada de internaciones atribuibles a cada virus difiere según el área geográfica y el año, el patógeno más común es el VSR, seguido por el rinovirus humano.

El VSR representa 50 a 80% de todas las hospitalizaciones por bronquiolitis durante las epidemias estacionales en América del Norte. Aunque las características clínicas de la bronquiolitis debida a diferentes virus son generalmente indistinguibles, se han reportado algunas diferencias en la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, se ha observado que la bronquiolitis asociada al rinovirus puede resultar en una menor duración de la internación que la bronquiolitis atribuible al VSR.<sup>13</sup>

Las diferencias en la respuesta a la intervención médica no han sido identificadas de forma consistente entre los niños con bronquiolitis causada por diferentes virus. La evaluación epidemiológica y la importancia clínica de la infección en niños hospitalizados con bronquiolitis es un foco de investigación activa. Las tasas de coinfección varían ampliamente entre los estudios y van del 6% a más del 30%.<sup>4,13-15</sup> En los niños con coinfección, se ha reportado mayor severidad de la enfermedad, definida como una mayor duración de la estancia hospitalaria o hipoxemia más severa, así como un mayor riesgo de recaída médicamente asistida.<sup>13, 16,17</sup>

Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias en la gravedad de la enfermedad o han mostrado una enfermedad aún menos grave en niños en los que se aisló más de un virus respiratorio.<sup>15,18,19</sup> Estudios que han utilizado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos sugieren que uno o más patógenos respiratorios virales pueden ser aislados de las vías respiratorias superiores de hasta el 30% de los niños pequeños asintomáticos.<sup>20,21</sup>

No se entiende completamente si la detección de un genoma viral en niños asintomáticos representa replicación viral prolongada después de que una infección se ha resuelto, un período de incubación antes de una infección pendiente, una infección persistente de bajo grado que produce pequeñas cantidades de virus o infección por un serotipo con capacidad limitada de causar enfermedad.

## ► Patogénesis

La respuesta inmunitaria provocada por el VSR puede ser tanto protectora como patogénica, y parece haber diferencias funcionales entre una infección inicial en un lactante seronegativo y la reinfección en un niño o adulto mayor. Las reinfecciones por VSR ocurren a lo largo de la vida, a pesar de la inducción de respuestas tanto de anticuerpos como de células T después de una infección primaria y de la ausencia de un cambio antigénico detectable en las glicoproteínas de superficie del VSR.

Los resultados de un ensayo clínico controlado, realizado en los años 60, de una vacuna inactivada con formalina contra VSR demostraron que no se desarrolló una respuesta inmune protectora en los receptores de la vacuna. Los receptores de vacunas que posteriormente adquirieron infección natural por VRS tuvieron una enfermedad más grave que los participantes control. Además, la evidencia sugiere que tanto el equilibrio relativo entre las células T auxiliares de tipo 1 y tipo 2 que responden a la estimulación antigénica por el virus y el perfil de las quimioquinas y citoquinas evocadas determina la extensión de la expresión de la enfermedad por VRS.<sup>11</sup>

Sobre la base de estas observaciones, la mayoría de las teorías sobre la patogénesis de la bronquiolitis debida al VRS implican una respuesta inmune exagerada así como el daño celular directo de la replicación viral.<sup>22</sup> Aunque los anticuerpos neutralizantes de las glicoproteínas de superficie viral son importantes para la prevención de la infección por VRS, las respuestas mediadas por células T parecen ser cruciales para la depuración viral durante la infección.<sup>23,24</sup>

Los estudios post mortem de tejido pulmonar obtenidos de niños fallecidos por infección por VSR revelan macrófagos y neutrófilos y una ausencia relativa de células T citotóxicas, junto con bajas concentraciones de citoquinas clásicas derivadas de linfocitos T (liberadas por células T CD4 + y CD8 +). Estos hallazgos no son consistentes con una respuesta inflamatoria patológica.<sup>25</sup> Más bien, la presencia de antígeno viral abundante sugiere la replicación activa del VSR y la citotoxicidad viral inducida directa.<sup>25</sup>

Al menos en los lactantes que no han tenido una infección previa, la enfermedad abrumadora por VRS parece estar relacionada con la falta de una respuesta de células T citotóxicas adaptativas en el huésped; el resultado es dependencia de la respuesta inmune innata menos efectiva para la finalización de la replicación vírica. El hecho de que no se desarrolle una respuesta citotóxica de células T más eficaz en estos lactantes se apoya en los informes de una correlación directa entre la carga de VSR, medida en aspirados nasofaríngeos obtenidos de niños que han sido hospitalizados con bronquiolitis, y la enfermedad más grave, definida como un mayor riesgo de apnea, una estancia

hospitalaria más prolongada y una mayor necesidad de cuidados intensivos.

Sin embargo, no todos los informes son consistentes con una asociación entre una carga viral alta en las secreciones respiratorias y una mayor gravedad de la enfermedad<sup>28-30</sup>. Una deducción razonable es que la lesión citotóxica directa inducida por el virus y una respuesta inflamatoria robusta del huésped contribuyen a la patogénesis de la bronquiolitis por VSR, aunque la contribución relativa de cada uno sigue siendo incierta.

La resolución de este problema determinará si un agente antiviral potente administrado tempranamente en el curso de la bronquiolitis puede reducir la duración y la gravedad de la enfermedad sin necesidad de modulación inmunológica.

---

### ► Factores de riesgo

*La edad cronológica es el predictor más importante de la probabilidad de bronquiolitis grave, dada la observación de que aproximadamente dos tercios de las internaciones de niños con infección por VSR ocurre en los primeros 5 meses de vida.<sup>1-3</sup>*

La mayoría de los niños hospitalizados con bronquiolitis por RSV nacieron a término sin factores de riesgo conocidos<sup>1, 2</sup>. La edad cronológica es el predictor más importante de la probabilidad de bronquiolitis grave, dada la observación de que aproximadamente dos tercios de las internaciones de niños con infección por VSR ocurre en los primeros 5 meses de vida.<sup>1-3</sup>

Las tasas de hospitalización atribuibles a bronquiolitis por RSV son más altas entre 30 y 90 días después del nacimiento, período que corresponde a la disminución de la concentración de inmunoglobulina materna adquirida en forma transplacentaria.

El pasaje transplacentario eficiente de anticuerpos neutralizante del VRS ocurre en los recién nacidos a término.<sup>31,32</sup> Debido a que la mayoría de las transferencias maternas de inmunoglobulina ocurren en el tercer trimestre, los neonatos prematuros pueden no estar expuestos al período de mayor transferencia de IgG; este hecho explica en parte el mayor riesgo de enfermedad entre los neonatos prematuros.

Los niños con ciertas condiciones coexistentes, incluyendo la prematuridad (parto < a las 29 semanas de gestación), la enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad y la cardiopatía congénita, pueden tener una enfermedad más severa por VRS que los niños sin estas condiciones.<sup>10,33</sup> Algunos estudios sugieren que el riesgo de enfermedad severa por VRS es mayor entre los prematuros nacidos antes de las 29 semanas de gestación que entre los nacidos a las 29 semanas de gestación o después.<sup>1,3,34,35</sup>

En contraste, los datos disponibles no muestran índices significativamente más altos de internación por infección por VSR entre neonatos prematuros nacidos de 29 a 36 semanas de gestación que no tienen enfermedad pulmonar crónica por la prematuridad, que entre los neonatos a término (parto a  $\geq 37$  semanas de gestación).<sup>3,34,35</sup>

La enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad se caracteriza por pérdida alveolar, inflamación y fibrosis debido a la ventilación mecánica y altos requerimientos de oxígeno.<sup>36</sup> Tal lesión pulmonar aumenta el riesgo de bronquiolitis severa en mayor medida que la prematuridad sola. Debido al uso de glucocorticoides prenatales y empleo de surfactante, mejoras en los métodos de apoyo ventilatorio y una mejor comprensión de la nutrición neonatal, muchos recién nacidos prematuros son más saludables al alta hoy que en el pasado.

Los niños nacidos con ciertos tipos de cardiopatías congénitas hemodinámicamente importantes, particularmente aquellos con hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva, tienen un mayor riesgo de bronquiolitis grave que otros niños, debido a que tienen una capacidad limitada para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a una infección respiratoria.<sup>37</sup>

La hipertensión pulmonar evita que la sangre relativamente no oxigenada llegue a la circulación sistémica, llevando a la hipoxemia progresiva. Sin embargo, la mayoría de los datos que definen el riesgo relativo de bronquiolitis entre los niños nacidos con cardiopatía congénita tienen más de 10 años de edad y pueden no reflejar los recientes avances en la cirugía cardíaca correctiva que se experimenta temprano en la vida.

La magnitud del posible aumento del riesgo de bronquiolitis grave que puede atribuirse a otras afecciones (por ejemplo, fibrosis quística o síndrome de Down) ha sido difícil de cuantificar debido a las bajas tasas de aparición de bronquiolitis y a resultados inconsistentes del estudio. La mayoría de los factores ambientales y relacionados al huésped, se asocian con un pequeño incremento en el riesgo de hospitalización por infección por VSR y por lo tanto tienen una contribución limitada a la carga global de la enfermedad por VSR<sup>10</sup>.

Un estudio prospectivo de vigilancia poblacional patrocinado por los Centros de Enfermedad, Control y Prevención

(CDC) involucró a 132.000 recién nacidos, de los cuales 2539 fueron hospitalizados debido a una infección respiratoria viral aguda antes de los 24 meses de edad.<sup>1, 3</sup>

El análisis de la regla logística múltiple de los factores de riesgo frecuentemente citados mostró que sólo la edad cronológica y la prematuridad (< 29 semanas de gestación) se asociaron independientemente con la enfermedad por VRS que requirió hospitalización.<sup>1</sup> Los resultados inconsistentes del estudio con respecto a los factores ambientales y del huésped pueden atribuirse a variaciones en los patrones de práctica, condiciones de vida y clima, a diferencias en la virulencia de las cepas virales circulantes, a factores genéticos mal entendidos, y a diferencias en el diseño del estudio.

En los climas templados del hemisferio norte, como en los Estados Unidos, los brotes de bronquiolitis suelen comenzar en noviembre, alcanzan su máximo en enero o febrero y terminan a principios de la primavera.<sup>38</sup> Los datos de vigilancia mundial indican que en todos los países se producen epidemias anuales de bronquiolitis pero la temporada alta y la duración varían<sup>6,7</sup>. Las concentraciones de anticuerpos de VSR maternos varían estacionalmente, observándose concentraciones séricas significativamente más altas en la temporada del VRS que en la temporada anterior.<sup>39,40</sup>

Las concentraciones séricas más bajas de anticuerpos maternos contra el VRS (resultantes de la disminución de la inmunidad materna de la infección durante la temporada anterior) pueden explicar la enfermedad más grave que se observa entre los recién nacidos en la temporada del VSR, en comparación con los que nacen después.<sup>39, 40</sup> Estas observaciones plantean la posibilidad de que la vacunación materna activa contra el VSR durante la gestación podría tener un efecto clínico benéfico sobre el bebé.<sup>41</sup>

Tanto los factores ambientales como meteorológicos influyen en el tiempo de la temporada del virus respiratorio al afectar la estabilidad viral, los patrones de comportamiento humano y defensas del huésped. Las estaciones lluviosas y el clima frío promueven el hacinamiento en interiores, lo que puede facilitar la transmisión viral, especialmente en áreas con alta densidad poblacional.

Se ha identificado una interacción compleja entre la latitud, la temperatura, el viento, la humedad, la precipitación, la radiación ultravioleta B, la cobertura de nubes y la actividad del VSR<sup>42</sup>. La susceptibilidad humana a infecciones virales puede verse alterada por ciertos factores relacionados con el tiempo, como la inhalación de frío, el aire seco que reseca el pasaje de las vías respiratorias y altera la función ciliar o la inhibición de las respuestas antivirales dependientes de la temperatura en el huésped.<sup>43, 44</sup>

En varios informes se han evaluado las disparidades entre los grupos étnicos y raciales en las tasas de hospitalización por bronquiolitis. Las tasas de hospitalización por infección por VSR entre los niños nativos de Alaska que viven en el delta Yukon-Kuskokwim en el suroeste de Alaska y en ciertas poblaciones indígenas canadienses son cinco veces más altas que las tasas entre los niños de la misma edad en los Estados Unidos continentales.<sup>45,46</sup> Los niños de Navajo y los que viven en una reserva en Mountain White menores de 2 años tienen tasas de internación por infección por VSR que son hasta tres veces más altas que la tasa general entre niños menores de 2 años de edad en los Estados Unidos.<sup>45, 47</sup>

Las posibles explicaciones de estas disparidades incluyen el hacinamiento de los hogares, la contaminación del aire en interiores, la falta de agua corriente y un umbral más bajo para la admisión hospitalaria debido a la residencia en una aldea remota que está lejos de los centros de salud. Los datos de varios informes basados en la población y patrocinados por los CDC indican que no hay disparidad en las tasas de hospitalización por infección por VSR entre niños negros y niños blancos<sup>1-3,48</sup>.

Debido al escaso número de estudios, las estimaciones confiables para otros grupos étnicos y raciales son están disponibles. Algunos estudios han indicado que los niños pueden estar en mayor riesgo de bronquiolitis severa por RSV que las niñas; estos hallazgos son similares a la diferencia de sexo observada con otras infecciones virales respiratorias. Las diferencias en el desarrollo pulmonar y de las vías respiratorias entre ambos sexos y los factores genéticos se han sugerido como explicaciones de estos hallazgos.<sup>49</sup>

---

## ► Bronquiolitis y asma

*La bronquiolitis grave en la vida temprana se asocia con un mayor riesgo de asma, especialmente después de la bronquiolitis por rinovirus o VSR, el riesgo de asma puede persistir en la edad adulta temprana.<sup>50-52</sup>*

La bronquiolitis grave en la vida temprana se asocia con un mayor riesgo de asma, especialmente después de la bronquiolitis por rinovirus o VSR, el riesgo de asma puede persistir en la edad adulta temprana.<sup>50-52</sup> Una cuestión no resuelta es si la bronquiolitis temprana en la vida da lugar a una lesión que altera el desarrollo pulmonar normal y predispone al niño a sibilancias posteriores o si ciertos lactantes tienen una alteración preexistente de la respuesta inmune o de la función de las vías respiratorias que predispone tanto a la bronquiolitis severa y a sibilancias

Algunos datos respaldan la interesante posibilidad de que la función pulmonar pre mórbida pueda ser anormal entre los neonatos que tienen bronquiolitis grave en el primer año de vida.<sup>54-57</sup> Estudios de función pulmonar realizados antes del alta de la unidad neonatal y luego repetidos después de la primera temporada de VSR de cada niño muestran anomalías pulmonares persistentes en algunos lactantes, independientemente de si tenían bronquiolitis. Este hallazgo sugiere que las anomalías pulmonares preexistentes están separadas de la bronquiolitis y no son una complicación de la misma.<sup>57</sup>

Por ejemplo, algunos lactantes pueden tener vías aéreas estrechas cuando están bien; como resultado, los bronquiolos tienen menos probabilidades de permanecer patentes una vez que se vuelven más estrechos por la infección. La confirmación de esta posibilidad permitiría identificar a los lactantes con mayor probabilidad de beneficiarse de la profilaxis activa o pasiva. Una predisposición genética a la bronquiolitis grave temprana en la vida y al desarrollo subsiguiente de asma es apoyada por asociaciones descritas entre polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmune innata y genes que median respuestas alérgicas, proteínas tensioactivas y citoquinas inflamatorias.<sup>58-6</sup>

Una asociación entre infección temprana en la vida por Rinovirus y un mayor riesgo de asma en la infancia se asocia con la variación genética en el locus del cromosoma 17q21.<sup>52</sup> El hecho de que esta asociación no se encontró entre los niños pequeños con infección severa por VSR indica que existe una compleja interacción entre los factores genéticos y ambientales. Los resultados de un estudio danés en el que participaron gemelos sugirieron que la bronquiolitis severa por VSR es indicador de una predisposición genética al asma y que, en ausencia de esta predisposición, el asma es menos probable que se desarrolle incluso si previamente hubieran tenido bronquiolitis.<sup>61</sup>

Se ha estudiado si la prevención de la bronquiolitis severa por VSR reducirá el número de episodios de sibilancias recurrentes, pero la respuesta sigue siendo difícil de alcanzar. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en los Países Bajos, en el que participaron prematuros nacidos entre las 33 y 35 semanas de gestación, se refirió al posible beneficio de la profilaxis con palivizumab (un anticuerpo anti-VSR humanizado) para prevenir las sibilancias durante el primer año de vida.<sup>62</sup>

Los receptores de la inmunoprofilaxis para VSR tuvieron una reducción relativa significativa del 61% en el número de días de sibilancias; esta diferencia resultó en tener 2,7 días menos de sibilancias por cada 100 pacientes/día que los participantes que recibieron placebo. Debido a que la causa viral de los episodios de sibilancias se determinó de manera inconsistente y el punto final primario del estudio fue sibilancias audibles según lo reportado por un padre, en lugar de un evento verificado médicamente, la pequeña reducción en el número de días con sibilancias es de significado clínico incierto.

Un ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, con motavizumab (un anticuerpo monoclonal de segunda generación con mayor potencia contra el VSR que el palivizumab) que involucró a 2696 lactantes nativos americanos sanos y de término completo, mostró una diferencia significativa entre grupos (a favor del motavizumab) en ambos pacientes, internados y ambulatorios con asistencia médica en la enfermedad del tracto inferior por VRS.<sup>63</sup> Sin embargo, durante los tres años de seguimiento cuidadoso no hubo reducción de las sibilancias entre los receptores profilácticos. Este resultado es consistente con el concepto de que la prevención de la infección por VSR con inmunoprofilaxis no tiene un efecto medible en episodios subsiguientes de sibilancias.

## ► Manejo de soporte

⋮ *Ningún tratamiento disponible acorta el curso de la bronquiolitis o acelera la resolución de los síntomas*

A pesar de la alta carga de enfermedad debida a la bronquiolitis, ha sido difícil definir los mejores cuidados posibles de un niño pequeño con esta enfermedad debido a la falta de terapia curativa. Ningún tratamiento disponible acorta el curso de la bronquiolitis o acelera la resolución de los síntomas. La terapia es de apoyo, y la gran mayoría de los niños con bronquiolitis se recuperan bien, independientemente de cómo se maneja. La intensidad de la terapia entre los niños hospitalizados ha demostrado tener poca relación con la gravedad de la enfermedad.<sup>64,65</sup>

Para mejorar la estandarización del diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis en niños, la Academia Americana de Pediatría publicó una guía de práctica clínica, que se basó en el análisis de la Escala de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation - GRADE), para aclarar el nivel de evidencia requerido para el diagnóstico y para evaluar la relación entre riesgo y beneficio y la fuerza de las recomendaciones con respecto a varios aspectos del diagnóstico, tratamiento y prevención de la bronquiolitis.<sup>9, 10,66</sup>

Las guías basadas en la evidencia enfatizan que el diagnóstico de bronquiolitis debe basarse en la historia y el examen físico y que los estudios radiográficos y de laboratorio no deben ser obtenidos rutinariamente. Los  $\beta$ 2-agonistas de acción corta, epinefrina y glucocorticoides sistémicos no se recomiendan para el tratamiento de niños con bronquiolitis. Los médicos pueden optar por no administrar oxígeno suplementario cuando la saturación de oxihemoglobina supere el 90%. Pueden utilizarse líquidos intravenosos o nasogástricos para niños con bronquiolitis que no pueden mantener la hidratación por vía oral. Una discusión completa sobre el manejo de la bronquiolitis está disponible en las guías de práctica clínica.<sup>9</sup>

### ► Immunoprofilaxis

Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG1 de ratón dirigido contra un epítrope conservado en la proteína de fusión superficial de VSR, fue licenciado por la FDA (Food and Drug Administration) en junio de 1998 para la profilaxis mensual de lactantes con alto riesgo de infección por VRS<sup>10</sup>. La licencia se basó en gran medida en los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante la temporada de VSR de 1996-1997, que mostró una reducción del 5,8% en la tasa de hospitalización atribuible al VRS entre los prematuros (10,6% en el grupo placebo vs. 4,8% en el grupo de profilaxis,  $P < 0,001$ ).<sup>23</sup>

Las recomendaciones para un uso más restrictivo de la inmunoprofilaxis pasiva han evolucionado desde que el palivizumab fue licenciado, como la información adicional disponible sobre la epidemiología del VRS y el beneficio limitado de la profilaxis. La guía de la Academia Americana de Pediatría sobre el uso de palivizumab se estratifica según el riesgo, dirigiéndose a los lactantes que tienen más probabilidades de beneficiarse con la profilaxis.<sup>9,10</sup> La tabla 1 presenta una visión general de las directrices actuales sobre la inmunoprofilaxis.

### ► Futuras Recomendaciones

El VSR es uno de los últimos virus que causan brotes anuales en todo el mundo de la enfermedad contra los cuales no hay vacuna segura y eficaz disponible. Se están investigando varios enfoques para el desarrollo de vacunas.<sup>68</sup> Una vacuna viva atenuada para administración intranasal estimularía la inmunidad tópica y sistémica; se está desarrollando una vacuna de este tipo con el uso de genética inversa para modificar genes específicos.

Hasta la fecha, los esfuerzos se han visto obstaculizados por la dificultad para lograr una atenuación adecuada de la cepa vaccinal, de modo que no se desarrollen síntomas en el receptor de la vacuna, mientras que al mismo tiempo se mantiene una inmunogenicidad adecuada para conferir inmunidad.

Las vacunas de subunidades están siendo exploradas y pueden ser apropiadas para pacientes seropositivos; sin embargo, la preocupación por la posible mejora de la enfermedad en los receptores seronegativos de la vacuna (particularmente los lactantes seronegativos) debe resolverse antes de que los ensayos puedan continuar. Un tercer enfoque implica la inmunización materna durante el embarazo con el uso de una vacuna no replicante. Los resultados de un ensayo con una vacuna de nano partículas recombinantes de fusión de VSR indican seguridad e inmunogenicidad en mujeres en edad fértil.

Si los anticuerpos neutralizantes pasan por un paso transplacentario, se puede proporcionar protección al niño durante los primeros meses de vida. Este enfoque evitaría la necesidad de vacunación en las primeras semanas de vida, cuando la respuesta inmunitaria del lactante es limitada. Hasta que se disponga de vacunas seguras y eficaces, la reducción de la carga de enfermedad debida a la bronquiolitis se centrará en la educación sobre la importancia de la disminución de la exposición y la transmisión de virus respiratorios.

La aplicación de nuevas formas de tecnología al desarrollo de vacunas y terapias antivirales como inhibidores de la fusión y análogos de nucleósidos puede mejorar la prevención de la infección por VSR y el tratamiento de niños con bronquiolitis en todo el mundo.<sup>68,69</sup>

Tabla 1. Guía de la Academia Americana de Pediatría para la inmunoprofilaxis con palivizumab #		
Categoría	Recomendación de Profilaxis	Comentarios
<b>Niños prematuros sin enfermedad pulmonar crónica de prematuridad o cardiopatía congénita y &lt;12 meses de edad al comienzo de la temporada del VRS</b>		
Nacidos < a 29 semanas de gestación	Máximo de cinco dosis mensuales o hasta el final de la temporada del VSR, que siempre viene primero	La tasa de hospitalización por infección por VRS es mayor que entre los lactantes nacidos a $\geq$ 29 semanas de gestación
Nacidos $\geq$ a 29 semanas de gestación	No recomendado	No hubo diferencia significativa, en comparación con los neonatos a término, en la tasa de hospitalización por bronquiolitis
Lactantes nacidos <32 semanas de gestación con enfermedad pulmonar crónica de prematuridad y	Máximo de cinco dosis mensuales o hasta el final de la temporada del VSR, que siempre viene primero	La profilaxis con palivizumab redujo las tasas de hospitalización por RSV en un 4,9% entre 762 recién nacidos prematuros

necesidad de oxígeno suplementario durante los primeros 28 días de vida		con enfermedad pulmonar crónica (12,8% en el grupo control frente a 7,9% en el grupo profiláctico, P = 0,04)
<b>Lactantes nacidos con cardiopatía congénita</b>		
Enfermedad cianótica	No recomendado rutinariamente	No hubo reducción significativa en las tasas de hospitalización por VSR (7,9% en el grupo placebo versus 5,6% en el grupo con palivizumab, P = 0,28)
Enfermedad acianótica	Cinco dosis mensuales o hasta el final de la temporada del VRS, lo que ocurra primero	La profilaxis asociada con una reducción del 6,8% en la tasa de hospitalización por VSR (11,8% en el grupo placebo frente a 5,0% en el grupo con palivizumab, P = 0,003)
Niños mayores de 12 meses	No se recomienda excepto para los niños con enfermedad pulmonar crónica que continúan requiriendo oxígeno suplementario o terapia con diuréticos o glucocorticoides	A excepción de los niños con enfermedad pulmonar crónica, las tasas de hospitalización por VRS en el segundo año de vida son inferiores a las tasas de los primeros 6 meses de vida entre los bebés sanos y de término completo para los que no se recomienda la profilaxis

# La guía para el uso del palivizumab para la inmunoprofilaxis se proporcionó por primera vez en 1998.<sup>67</sup> Se ha revisado periódicamente para reflejar las evaluaciones en curso de los estudios revisados por pares sobre el beneficio mínimo de la profilaxis con palivizumab sobre la tasa de hospitalización de neonatos prematuros, o la necesidad de ventilación mecánica entre los niños infectados con VSR que recibieron palivizumab en comparación con los que recibieron placebo, la mayor comprensión de la farmacocinética de palivizumab, la estacionalidad de la circulación del VSR en los Estados Unidos (como se muestra en el CDC<sup>38</sup>), la disminución de la incidencia de hospitalización por bronquiolitis por todas las causas, la disminución de la mortalidad entre los niños hospitalizados con infección por VSR confirmada por laboratorio y los datos que muestran una reducción clínica mínima o nula de los episodios de sibilancias entre los niños que recibieron profilaxis.<sup>62,64</sup>

#### ► Comentario:

El presente trabajo deja a la vista una problemática que es foco de permanente interés en materia de salud pública universal. La bronquiolitis es una enfermedad sumamente frecuente que afecta sistemáticamente a un gran número de niños pequeños siendo causa de gran morbimortalidad.

No existen scores realmente apropiados ni validados a nivel internacional que permitan estimar el curso de la enfermedad, lo que a veces lleva a internaciones innecesarias ante la incertidumbre de del desarrollo de complicaciones en una población tan vulnerable.

Se muestran guías de manejo, que permanentemente están expuestas a revisiones y actualizaciones a través de estudios y protocolos de investigación que apuntan a identificar a los niños de mayor riesgo sobre los que las intervenciones sean apropiadas.

Muestra las actuales indicaciones de inmunoprofilaxis y señala los caminos de investigación que apuntan al desarrollo de nuevas vacunas, aún durante el embarazo.

Hasta que se disponga de vacunas seguras y eficaces y terapias antivirales, se apunta y se insiste en la prevención y educación sobre la disminución de exposición a factores evitables del medio ambiente y disminución de factores de riesgo conocidos.

Resumen y comentario objetivo: Dra. María José Chiolo

## Referencias bibliográficas

- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of RSV infection in Young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 588-98.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fisher-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 5-9.
- Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months. *Pediatrics* 2013; 132(2): e341-e348.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372: 835-45.
- Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013; 132: 28-36.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545- 55.
- Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection regional centers. *J Infect Dis* 2013; 208: Suppl 3: S246-S254.

8. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics* 2015; 135(1): e24-e31.
9. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134(5):e1474-e1502.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134(2): e620-e638.
11. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. *Feigin and Cherry's textbook of Pediatric infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2407-34.
12. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2013; 132(5): e1194-e1201.
13. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 700-6.
14. Martin ET, Fairchok MP, Stednick ZJ, Kuypers J, Englund JA. Epidemiology of multiple respiratory viruses in childcare attendees. *J Infect Dis* 2013; 207: 982-9.
15. Chorazy ML, Lebeck MG, McCarthy TA, Richter SS, Torner JC, Gray GC. Polymicrobial acute respiratory infections in a hospital-based pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 460-6.
16. Hasegawa K, Mansbach JM, Teach SJ, et al. Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 809-13.
17. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95: 35-41.
18. Peng D, Zhao D, Liu J, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virology* 2009; 6: 155.
19. Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses* 2012; 6: 71-7.
20. Jansen RR, Wieringa J, Koekoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2631-6.
21. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory viral infection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2015 July 14 (Epub ahead of print).
22. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling RSV: still crazy after all these years. *Virus Res* 2011;162: 80-99.
23. 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: 531-7.
24. Christiaansen AF, Knudson CJ, Weiss KA, Varga SM. The CD4 T cell response to respiratory syncytial virus infection. *Immunol Res* 2014; 59: 109-17.
25. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis* 2007; 195: 1126-36.
26. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JIM, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis* 2015; 211: 1550-9.
27. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, DeVincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis* 2011; 204: 996-1002.
28. Jansen RR, Schinkel J, Dek I, et al. Quantitation of respiratory viruses in relation to clinical course in children with acute respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 82-4.
29. Wright PF, Gruber WC, Peters M, et al. Illness severity, viral shedding and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002; 185: 1011-8.
30. Bennett BL, Garofalo RP, Crou SG, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2007; 195: 1532-40.
31. Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis* 2014; 210: 1582-9.
32. Eick A, Karron R, Shaw J, et al. The role of neutralizing antibody in protection of American Indians against RSV disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 207-12.
33. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-28.
34. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865-70.
35. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55-61.
36. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-55.



37. Feltes FF, Cabalka AK, Meissner HC, 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.
38. Respiratory syncytial virus — United States, July 2007–June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1203-6.
39. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 708-11.
40. Le Saux N, Gaboury I, MacDonald N. Maternal respiratory syncytial virus anti-body titers: season and children matter. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 563-4.
41. Magro M, Mas V, Chappell K, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 3089-94.
42. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1077-90.
43. Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, et al. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperatura in mouse airway cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 827-32.
44. Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu JL, Lockhart A, Regnard J. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *Eur Respir J* 1988; 1: 852-5.
45. Holman RC, Curns AT, Cheek JE, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics* 2004; 114(4): e437-e444.
46. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol* 2010; 82: 1282-90.
47. Bockova J, O'Brien KL, Oski J, et al. Respiratory syncytial virus infection in Navajo and White Mountain Apache children. *Pediatrics* 2002; 110(2): e20.
48. Iwane MK, Chaves SS, Szilagyi PG, et al. Disparities between black and White children in hospitalizations associated with acute respiratory illness and laboratory confirmed influenza or respiratory syncytial virus in 3 U.S. counties 2002–2009. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 656-65.
49. Schuurhof A, Bont L, Siezen CLE, et al. Interleukin-9 polymorphisms in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 608-13.
50. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65: 1045-52.
51. Chan JYC, Stern DA, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics* 2015; 135: 607-16.
52. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398-407.
53. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 459-71.
54. Drysdale SB, Wilson T, Alcazar M, et al. Lung function prior to viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Thorax* 2011; 66: 468-73.
55. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-7.
56. Broughton S, Bhat R, Roberts A, Zuckerman M, Rafferty G, Greenough A. Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch Dis Child* 2006; 91: 26-30.
57. Broughton S, Sylvester KP, Fox G, et al. Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1019-24.
58. Janssen R, Bont L, Siezen CL, et al. Genetic susceptibility to RSV bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007; 196:826-34.
59. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human genetic factors and RSV disease severity. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 686-703.
60. Bucas KL, Mian AI, Demmler-Harrison GJ, et al. Global gene expression profiling in infants with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis demonstrates systemic activation of interferon signaling networks. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(2): e68-e76.
61. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1091-7.
62. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 1791-9.

63. O'Brien KL, Chandran A, Woatherholtz R, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised doubleblind placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1398-408.

64. Mittal V, Darnell C, Walsh B, et al. Inpatient bronchiolitis guideline implementation

and resource utilization. *Pediatrics* 2014; 133(3): e730-e737.

65. Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics* 2001; 108: 851-5.

66. Ahmed F, Tempte JL, Campos-Outcult D, Schunemann HJ, ACIP Evidence Based Recommendations Work Group (EBRWG). Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine* 2011; 29:9171-6.

67. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Prevention of RSV infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1211-6.

68. Graham BS. Biological challenges and technical opportunities for RSV vaccine development. *Immunol Rev* 2011; 239: 149-66.

69. Glenn GM, Fries LF, Thomas DN, et al. A randomized, blinded, controlled, dose -ranging study of a RSV recombinant fusion (F) nanoparticle vaccine in Health women of childbearing age. *J Infect Dis* 2015 Aug 10 (Epub ahead of print).

