

Prevención y Tratamiento de las Infecciones por Virus Respiratorio Sincitial

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Respiratory Syncytial Virus: A New Era

de
Ruiz-Galiana J, Cantón R, Bouza E y colaboradores

integrantes de
Ruber International Hospital; Spanish Network for Research in Infectious Pathology (REIPI);
Complutense University, Madrid, España

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por
Revista Española de Quimioterapia
1-15, Ene 2024



El virus respiratorio sincitial constituye un problema de salud pública de primera magnitud. La infección ha pasado de ser una enfermedad de la edad pediátrica, grave solo en lactantes y niños inmunodeprimidos, a ser una enfermedad común en personas de cualquier edad.

Introducción

La introducción de nuevas pruebas diagnósticas, altamente confiables y fáciles de realizar, ha cambiado considerablemente el abordaje de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). En la actualidad, la infección por VRS se observa no solo en niños de menos de 2 años y en pacientes inmunocomprometidos, sino que ocurre en sujetos de cualquier edad, aunque es potencialmente más grave en pacientes de edad avanzada, individuos inmunocomprometidos y personas sometidas a trasplante. La infección por VRS es una causa importante de internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) y de mortalidad. El Comité del Ilustre Colegio de Médicos de Madrid (ICOMEM) ha establecido pautas específicas para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y para patógenos emergentes. En este artículo se resumen las recomendaciones para el VRS, con especial atención a la posición de las autoridades sanitarias de ese país.

Características del VRS: linajes y variantes antigénicas

El VRS pertenece al género *Orthopneumovirus* de la familia Pneumoviridae; su nombre se debe a que es capaz de generar sincitios a partir de células adyacentes en el hospedero. Es un virus ARN con un genoma lineal monocatenario rodeado por una nucleocápside, y esta, a su vez, por una envoltura de lipoproteínas que le otorga apariencia esférica o filamentosa.

El genoma incluye 10 genes que codifican para 11 proteínas, incluidas las proteínas no estructurales (NS1 y NS2) y las proteínas estructurales, como las glucoproteínas de membrana G y F, involucradas en la adhesión y la fusión a las células del epitelio respiratorio, respectivamente. La glucoproteína F también interviene en la formación de los sincitios. La proteína de la matriz (M), las proteínas de la nucleocápside (N y P) y las proteínas M2-1 y M2-2, responsables de la actividad y la regulación transcripcional, son otras proteínas

estructurales del virus. La ARN polimerasa dependiente de ARN regula la transcripción y la replicación del virus en el citoplasma de las células. Las proteínas no estructurales NS1 y NS2 son las primeras que se transcriben durante la infección, interfiriendo con la respuesta del interferón (IFN) y otros elementos del sistema inmunitario; están involucradas en la inmunosupresión y en las infecciones bacterianas secundarias a la infección por VSR. Si bien existen diferentes genotipos de RSV, desde el punto de vista antigénico, solo se ha descrito un tipo con dos subgrupos, A y B; en los últimos años ha predominado el serotipo A, posiblemente asociado con enfermedad más grave. Los avances en la secuenciación del genoma completo permitieron discriminar al menos 37 genotipos del tipo B y 13 genotipos del tipo A.

Principales mecanismos de patogenicidad del VRS

El VRS ingresa al organismo por las mucosas nasofaríngea y conjuntival, desciende a la mucosa traqueobronquial y a los bronquiolos y, por último, al epitelio alveolar. Tiene un tropismo particular por las líneas celulares apicales; en los bronquiolos se observa el mayor daño, es decir, bronquiolitis necrotizante que ocluye la luz bronquiolar, con detritos de células epiteliales necrotizadas, linfocitos, compromiso del espacio intersticial y necrosis alveolar. En el contexto de la infección se observan células epiteliales multinucleadas con cuerpos de inclusión eosinofílicos intracitoplasmáticos (células gigantes o sincitios), como en las infecciones por paramixovirus. La necrosis de los bronquios de mayor calibre no es tan importante como la que genera el virus de la influenza; el compromiso de la vía aérea pequeña determina la gravedad de la infección, en asociación con la ulceración y la hiperplasia epitelial. También pueden observarse áreas de atelectasia, que se correlacionan radiológicamente con infiltrados pulmonares multifocales, múltiples opacidades intersticiales y engrosamiento peribronquial. La sobreinfección

bacteriana añade componentes inflamatorios y variaciones en la expresión morfológica y radiológica.

El VRS estimula la respuesta inmune innata y adquirida, con la formación de anticuerpos que bloquean la proteína pref (fusión); estos anticuerpos atenúan las reinfecciones. La primoinfección en los primeros meses de vida en lactantes con niveles altos de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical de origen materno es menos grave; sin embargo, en los lactantes muy prematuros, la protección no es suficiente debido a que los anticuerpos maternos solo alcanzan niveles adecuados en el tercer trimestre. La inmunidad celular podría ser particularmente importante para la depuración de los virus; los linfocitos CD4⁺ producen IFN- γ y las células T CD8⁺ modulan la respuesta inflamatoria y el daño tisular.

Epidemiología de la infección por VRS

El VRS se asocia con infecciones estacionales que, por lo general, ocurren entre 2 y 8 semanas antes del pico de la epidemia de influenza. A nivel mundial, el VRS es la principal causa de enfermedades de las vías respiratorias inferiores en niños menores de un año, especialmente bronquiolitis y neumonía, y una de las causas más importantes de enfermedad respiratoria en adultos de más de 65 años y en personas con condiciones de riesgo. Es la segunda causa de muerte en todo el mundo en niños de menos de un año. La información epidemiológica sobre el VRS para España es aportada por el sistema de vigilancia centinela de enfermedades respiratorias agudas (SiVIRA), que registra especialmente los casos de COVID-19, influenza y VRS. Según el último informe anual SiVIRA, que corresponde a la temporada 2021-2022, las tasas acumuladas de infección por VRS en atención primaria en menores de 5 años fueron más de 10 veces más altas que las ocurridas en adultos de 65 años y más. Las tasas acumuladas de internación tienden a ser más elevadas en niños de menos de 5 años, seguidas por las de sujetos de 80 años y más. Entre el 8% y el 15% de los pacientes con infección por VRS requieren internación en UCI. En pacientes de 80 años o más, los índices de mortalidad son de entre el 5% y el 10%.

Manifestaciones clínicas de la infección por VRS

Casi todos los niños se infectan en los primeros 24 meses de vida; las reinfecciones son frecuentes. Las manifestaciones clínicas, las complicaciones, las secuelas y el pronóstico de la infección por VRS dependen de la edad del niño en el momento de la primera infección (recién nacidos, lactantes, niños) y de la presencia o ausencia de enfermedades subyacentes asociadas. La prematuridad, las cardiopatías congénitas, las malformaciones pulmonares y los síndromes con hipotonías son algunas de las entidades que predisponen a infección más grave por VRS. Los niños con infección por VRS pueden presentar síntomas de resfriado común, bronquiolitis aguda y apnea.

En niños sanos, después de los primeros 8 a 12 meses de vida, la infección aguda por VRS suele ser leve, como un resfriado común que afecta el tracto respiratorio superior (rinorrea, tos y fiebre), con curación en pocos días. En niños pequeños (menores de 12 meses) y lactantes, la bronquiolitis es la forma típica de presentación. Al cabo de 2 a 3 días, entre el 25% y el 30% de estos niños presentan bronquiolitis aguda, con tos continua, aumento progresivo del trabajo respiratorio, importante decaimiento y rechazo de la ingesta. Los signos clínicos incluyen taquipnea, tiraje intercostal, aleteo nasal, sibilancias diseminadas, hiperinsuflación torácica, hipoventilación generalizada, hipoxemia y

cianosis; en la radiología se observan atrapamiento aéreo, áreas de consolidación, neumonía o atelectasia. La evolución de la bronquiolitis aguda es impredecible, pero en la mayoría de los niños sanos la bronquiolitis aguda por VRS, sin complicaciones pulmonares, mejora en el transcurso de 3 a 4 días, sin necesidad de internación; entre los pacientes internados, muchos mejoran con tratamiento sintomático y oxigenoterapia, y pueden ser dados de alta en 2 a 3 días. Entre el 1% y el 3% de los lactantes de menos de 6 meses (especialmente los menores de 2 meses) y de los niños con enfermedades subyacentes tienen complicaciones pulmonares y deben ser internados en UCI.

En lactantes prematuros y en aquellos de menos de 1 mes, la infección aguda puede asociarse con mínimo compromiso respiratorio, de modo que se dificulta la identificación y el diagnóstico; en estos pacientes puede predominar el compromiso neurológico, con irritabilidad, decaimiento, rechazo de alimentos y episodios de apnea y cianosis. La recuperación sin secuelas dependerá del diagnóstico y el tratamiento precoces.

Infección en la niñez como factor predisponente de enfermedad respiratoria crónica en adultos

El exposoma es el conjunto de factores que, en combinación con el genoma, participa en la aparición de enfermedades pulmonares crónicas. El VRS se ha vinculado con mayor riesgo de asma en niños y adultos jóvenes, y con riesgo aumentado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos. Se ha referido una incidencia de asma entre 2 y 12 veces mayor en niños con antecedente de infección por VRS en los primeros meses de vida. Según los resultados de un metanálisis de 2014 con 74 estudios, la infección por VRS en los primeros meses de vida se asocia con deterioro de la función pulmonar, sibilancias recurrentes y asma hasta la adolescencia; el riesgo de enfermedad en la edad adulta se conoce mucho menos.

En términos de fisiopatología, el daño epitelial ocasionado por el VRS aumentaría la absorción de alérgenos, con posible sensibilización, y la producción de IgE específica contra el VRS podría inducir la liberación de mediadores inflamatorios por los eosinófilos y las células plasmáticas en respuesta a estímulos posteriores. Además, las citoquinas proinflamatorias, los leucotrienos y las moléculas de adhesión intercelular pueden inducir una respuesta inflamatoria persistente, característica del asma. Sin embargo, el metanálisis más reciente publicado en 2020 no confirmó un aumento de las sibilancias y de los episodios de asma durante la adolescencia en pacientes con antecedente de bronquiolitis por VRS en los primeros meses de vida. La alteración estructural secundaria a la bronquiolitis por VRS en los primeros meses podría influir en el riesgo de EPOC.

Características de la infección por VRS en adultos

En la década de 1980, la comunidad médica comenzó a prestar atención a la relevancia del VRS en instituciones geriátricas, y últimamente existe gran interés por conocer el papel del VRS en pacientes de más de 65 años, especialmente en individuos añosos con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y EPOC. Se refirió que una proporción importante de adultos no inmunocomprometidos presentan síntomas de infección por VRS similares a los de la influenza, aunque con mortalidad significativamente mayor respecto de la de los pacientes con influenza A (14.7% y 6.1%, respectivamente). Actualmente, la morbilidad y mortalidad por VRS en adultos mayores supera en muchos casos a las de la influenza no pandémica.

Infección por VRS en los pacientes con compromiso inmunológico

La incidencia de infección por VRS en pacientes trasplantados es cercana al 12%, en individuos con trasplante de células hematopoyéticas, y del 16% en el trasplante de pulmón en adultos. La infección por VRS en estos sujetos se asocia con mayor morbilidad y mortalidad en comparación con la población general. En el trasplante de pulmón, la infección puede ocasionar disfunción del injerto o bronquiolitis obliterante. Los signos y síntomas pueden ser diferentes en pacientes inmunosuprimidos; por ejemplo, en individuos con trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de pulmón o linfopenia, la fiebre puede estar ausente y es más común la progresión a infección del tracto respiratorio inferior. La prevención asume un papel decisivo para evitar brotes intrahospitalarios.

Riesgo de coinfección en pacientes con infección por VRS

Las infecciones respiratorias virales pueden favorecer la sobreinfección bacteriana debido al daño que causan en las células epiteliales respiratorias y a la mayor susceptibilidad del huésped, en relación con las respuestas inmunológicas anómalas; las infecciones polimicrobianas son frecuentes. Los índices de coinfección en pacientes internados son de hasta el 68%. Los patógenos más frecuentemente asociados son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Klebsiella pneumoniae*. Mediante técnicas de amplificación molecular se demostró un porcentaje considerable de infecciones mixtas.

Métodos de laboratorio para confirmar infección por VRS

El diagnóstico rutinario actual de infección por VRS se basa en técnicas moleculares o inmunocromatografía para la detección de antígenos conservados del VRS, esencialmente glucoproteínas de la membrana. Actualmente se dispone de técnicas moleculares que detectan otros virus respiratorios. Al igual que para el SARS-CoV-2 y la influenza, la mejor muestra para la detección del VRS es el hisopado nasofaríngeo; también se pueden utilizar aspirados traqueales y muestras de lavado broncoalveolar. En laboratorios de referencia también se realiza secuenciación del genoma completo con plataformas de nueva generación para conocer los diferentes genotipos del VRS.

Tratamiento antiviral para la infección por VRS

En situaciones particulares se indica tratamiento antiviral para aliviar los síntomas, disminuir la duración y la gravedad de la enfermedad, y reducir el riesgo de transmisión. La ribavirina, un análogo de la guanosina de amplio espectro, es el fármaco más utilizado para el tratamiento de la infección por VRS, pero la eficacia en pacientes por otra parte sanos podría ser baja y se asocia con efectos adversos, como broncoespasmo, dificultad para respirar, erupciones, cefalea y vómitos. La ribavirina se comercializa en aerosol, formulaciones orales e intravenosas. El uso de ribavirina en aerosol conlleva riesgo de inhalación del fármaco por el personal sanitario; en la actualidad no se la utiliza en niños previamente sanos con infección por VRS. En cambio, los ensayos clínicos con ribavirina en poblaciones seleccionadas de niños (por ejemplo, en el contexto del trasplante de médula ósea o de pulmón) sugirieron beneficios potenciales.

En un estudio, el tratamiento con ribavirina redujo la carga viral y el riesgo de neumonía. La ribavirina por vía oral

resultaría una buena alternativa a la ribavirina intravenosa para el tratamiento de la infección por VRS después del trasplante de pulmón; el fármaco debe considerarse también en pacientes con enfermedades hematológicas y en sujetos gravemente inmunodeprimidos.

Inmunización pasiva

Papel de los anticuerpos monoclonales de vida media larga

Para los lactantes, debido a las limitaciones de la inmunización activa (vacunas), se han creado alternativas de inmunización pasiva para prevenir la infección por VRS, como la vacunación materna y los anticuerpos monoclonales de larga vida. En la década de 1990 se creó el primer anticuerpo monoclonal contra el VRS, palvizumab, para ser usado en grupos de alto riesgo, como lactantes prematuros, con cardiopatías congénitas y con displasia broncopulmonar. Los anticuerpos de nueva generación tienen una vida media prolongada debido a la introducción de una mutación en la región Fc del anticuerpo y son más eficaces que el palvizumab. El nirsevimab es un anticuerpo monoclonal con vida media prolongada; en un estudio previo se demostraron la seguridad y la eficacia para la prevención de la infección por VRS en lactantes. El tratamiento se asocia con concentraciones séricas adecuadas de anticuerpos durante al menos 150 días, de modo que es posible administrar una sola dosis y lograr protección durante toda la temporada de VRS. La eficacia y la seguridad del nirsevimab se demostraron en el estudio MELODY, realizado con pacientes prematuros tardíos (> 35 semanas de gestación) y en lactantes a término; el uso de una dosis única de nirsevimab redujo en un 76.4% la infección por VRS del tracto respiratorio inferior y disminuyó en 76.8% la necesidad de internación. El nirsevimab está actualmente autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); en España se lo utiliza desde finales de septiembre de 2023. El clesrovimab es otro anticuerpo monoclonal con una vida media prolongada.

Vacunación materna

La vacunación materna es una estrategia útil para proteger a los recién nacidos y los lactantes contra las enfermedades infecciosas desde el nacimiento, especialmente tos ferina, influenza y COVID-19. Recientemente, la EMA aprobó una vacuna bivalente en embarazadas para prevenir la infección por VRS en recién nacidos y hasta los 6 meses.

Perspectivas para las vacunas en niños y adultos

Existen diferentes tipos de vacunas y de inmunoprofilaxis contra el VRS, y están en investigación vacunas basadas en ARNm, vacunas con subunidades y particuladas, vacunas vivas atenuadas o quiméricas, y vacunas basadas en vectores recombinantes. Sin embargo, todavía no se dispone de una vacuna específica para uso comercial en la población pediátrica.

Actualmente hay cuatro estudios de fase III con vacunas contra el VRS para la población adulta, basadas en la proteína F en su conformación de prefusión (preF). En mayo de 2023, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó las primeras vacunas para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada con el VRS en adultos ≥ 60 años. El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda la vacunación en adultos seleccionados ≥ 60 años. La EMA autorizó la comercialización con receta de la vacuna RSVPreF3 y RSVpreF en 2023. Asimismo, en abril de 2023, la EMA recomendó la autorización de comercialización de la vacuna Arexvy® (RSVPreF3

OA) para la prevención de infecciones por VRS en personas ≥ 60 años. Sin embargo, y a pesar de los resultados clínicos positivos con las vacunas contra el VRS en adultos mayores, la rentabilidad de implementar un programa de vacunación contra el VRS en este grupo poblacional aún no se ha determinado. Aunque un estudio sugirió que las vacunas podrían ser potencialmente rentables, todavía no se dispone de un análisis del impacto sanitario y económico de estas vacunas en la población española.

Consideraciones en términos de salud pública

El VRS no se incluye en la lista de enfermedades prevenibles. Por orden de prioridad se recomienda el uso de

nirsevimab en ciertos grupos seleccionados de la población, por ejemplo, niños con alto riesgo de enfermedad grave por VRS, con enfermedad cardíaca con compromiso hemodinámico significativo, con displasia broncopulmonar y con otras afecciones subyacentes asociadas con riesgo alto de bronquiolitis grave por VRS.

Según los parámetros establecidos por la OMS en términos de la frecuencia, la tasa de propagación, la internación en UCI, la letalidad, la carga de enfermedad y el costo, la infección por VRS debe considerarse un problema de salud pública prioritario en niños menores de 5 años, especialmente en los menores de 1 año, y en los adultos mayores de 65 años, especialmente los mayores de 80 años.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

