

# VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

## Introducción

El virus respiratorio sincicial (VRS) es un mixovirus RNA, del género Pneumovirus, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae.

El VRS es un virus altamente contagioso, que puede sobrevivir hasta 7 horas en superficies no porosas. Se difunde con las secreciones nasofaríngeas de los individuos infectados por contacto directo o a través de las gotas de saliva. Las puertas de entrada del virus son la conjuntiva ocular y la mucosa nasal y oral. La transmisión se suele producir por contacto directo, pero también es posible a través de las manos o por contacto con objetos contaminados.

El VRS es un patógeno ubicuo capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis y neumonías, que afectan a todas las edades, especialmente a los niños pequeños en todo el mundo, tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados.

Una característica muy típica de estas epidemias es su marcado ritmo estacional, ya que sólo se presentan en los meses de invierno: en los países del hemisferio norte la mayor incidencia se da desde principios de noviembre hasta mediados de febrero.

La máxima morbilidad y gravedad se presenta en los niños menores de dos años. Se calcula que en los EE.UU. el VRS es responsable anualmente de 90.000 hospitalizaciones pediátricas y de 4.500 muertes infantiles. La posibilidad de que un niño de dos años haya sido infectado por el VRS es mayor del 95% y el riesgo de que un niño de un año haya sido hospitalizado en EE.UU. por una infección debida al VRS es del 2%. En España se estima que las infecciones por el VRS originan anualmente entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones. El número de niños fallecidos por infecciones por el VRS se cifra en nuestro país entre 70 y 250 al año.

En los niños mayores y en los adultos la infección puede ser asin-

tomática o manifestarse simplemente como un resfriado común. Sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos de cualquier edad la infección puede revestir suma gravedad.

### ¿Por qué se llama “sincicial”?

La palabra “sincicial” procede de dos términos griegos: el adverbio “syn” que significa “con” y transmite la idea de “fusión”, y el sustantivo “cytos” que significa “célula”. Así queda descrita la principal lesión anatómopatológica que produce este virus: al destruir las membranas celulares en los puntos de contacto de unas células con otras se forman grandes masas protoplasmáticas que contienen los numerosos núcleos celulares que pertenecían a las células intactas: son los llamados “sincicios”.

### ¿Qué sabemos sobre el VRS?

Como ya hemos comentado, el VRS forma parte de la familia de los Paramixovirus, a la que también pertenecen los virus del Sarampión y de la Parotiditis. Los VRS son virus RNA relativamente grandes (150-300 nm), con envoltura de doble capa muy frágil. Tienen dos proteínas de superficie denominadas F y G de especial interés, ya que confieren al VRS sus características anti-

génicas induciendo la síntesis de anticuerpos neutralizantes.

La proteína F (fusión) es responsable de la penetración del VRS en la célula huésped y de la formación de sincicios.

La proteína G es una glicoproteína de gran tamaño responsable de la adhesión del virus a la célula que va a infectar y tiene capacidad de interactuar con la hemaglutinina (H) y con la neuraminidasa (N), aunque su receptor es todavía desconocido.

Los paramixovirus penetran por el aparato respiratorio y producen infecciones agudas que afectan sobre todo a la población infantil. Según su mecanismo patogénico se dividen en dos grupos perfectamente diferenciados: los que producen infecciones *localizadas* en las vías respiratorias (virus parainfluenza y VRS) y los que producen infecciones *generalizadas* (virus del sarampión y de la parotiditis).

Los paramixovirus que producen infecciones localizadas son los virus que más precozmente infectan al recién nacido. La inmunidad frente a estos virus depende de la existencia de anticuerpos en la mucosa respiratoria (IgA) y, en general, es poco intensa y de corta duración, por lo que las reinfecciones son frecuentes y la preparación de vacunas difícil.

El VRS es un virus muy frágil: se destruye rápidamente por la congelación por variaciones de pH y de la temperatura.

En base a sus diferencias antigénicas se identifican dos grupos principales de VRS: A y B, que se diferencian sobre todo en la glicoproteína G. Las diferentes secuencias de la proteína G dan lugar a 6 subgrupos en el grupo A y a tres subgrupos en el B.

No se han demostrado diferencias clínicas ni epidemiológicas entre ambos grupos, aunque es posible que haya unas cepas más virulentas que otras.

Los subgrupos predominantes pueden cambiar de un año a otro y esto explica la posibilidad de reinfección por distintos subgrupos.

### ¿Qué acción patógena desarrolla el VRS?

En general, el VRS se multiplica en la mucosa nasal o faríngea produciendo infecciones inaparentes detectables sólo por serología o bien cuadros banales de infección respiratoria alta. Sin embargo, en los pacientes de riesgo, tales como: lactantes pequeños, sobre todo prematuros, cardiopatas, sobre todo los que cursan con hipertensión pulmonar, en los que padecen displasia

broncopulmonar, inmunodeprimidos, etc. se afecta el tracto respiratorio inferior originándose un proceso inflamatorio a nivel bronquiolar con necrosis y descamación del epitelio celular junto a edema de la mucosa e hipersecreción que origina un cuadro de bronquiolitis que es la forma clínica más característica de infección por VRS en niños pequeños.

### ¿Cuáles son los factores que dan lugar a las formas graves de infección por VRS?

Las situaciones de riesgo para el desarrollo de formas graves de infección por VRS son: prematuridad, enfermedades congénitas (cardiopatías, neumopatías, inmunopatías, etc.), niños menores de 6 meses y niños con factores de riesgo social.

### ¿Qué cuadros clínicos presenta la infección por el VRS en el lactante pequeño?

En los niños menores de un año la primoinfección suele producir infecciones graves de las vías aéreas inferiores. Es responsable del 50% de las bronquiolitis y del 25% de las neumonías, cuadros no siempre fáciles de diferenciar. El pronóstico es especialmente grave en niños con antecedentes alérgicos familiares. El

VRS se ha relacionado con algunos casos de muerte súbita del lactante.

Según algunos estudios, los niños que han padecido cuadros de bronquiolitis durante la época de lactante presentan tres veces más disposición a padecer asma en edades posteriores que el resto de los niños. Otros estudios no corroboran estos resultados.

Excepcionalmente en lactantes y con mucha mayor frecuencia en niños mayores de tres años pueden producirse cuadros benignos de rino-faringitis y bronquitis. En los adultos el VRS puede dar sinusitis afebril con las manifestaciones clínicas de un catarro común; sin embargo, en bronquíticos crónicos y asmáticos puede ser causa de reactivaciones de sus patologías básicas.

### ¿Es contagioso el VRS?

Sí, mucho. El virus se elimina durante mucho tiempo, por lo que la propagación es muy fácil. Esto representa un importante problema en las salas de hospitalización pediátrica, sobre todo en las de cuidados intensivos.

La inmunidad que produce la infección es local en la mucosa respiratoria, vehiculada por una IgA, poco intensa y de corta duración, lo cual explica la frecuencia de reinfecciones. En general, las reinfecciones

son de curso más benigno que las primoinfecciones.

### ¿Cómo se contagia el VRS?

La única fuente de contagio es el paciente infectado, ya que no se ha demostrado su presencia en animales domésticos. Las secreciones de las vías respiratorias altas están muy cargadas de virus y son muy contagiosas. Sin embargo, la transmisión directa por gotitas no es el mecanismo más importante. Mucha mayor importancia tienen la contaminación de las manos y objetos que han estado en contacto con estas secreciones. Por esta razón hay que extremar las medidas higiénicas en el trato con estos niños (lavado de manos, uso de guantes, batas protectoras, etc.).

La eliminación de virus a través de las secreciones de los pacientes puede durar de 3 a 8 días, si bien en los lactantes muy pequeños se puede prolongar hasta 3 ó 4 semanas.

El virus persiste en las superficies de objetos contaminados durante varias horas y en las manos al menos durante media hora.

### ¿Cómo se diagnostica la infección por el VRS?

Existen métodos de diagnóstico rápido basados en la inmunofluores-

cencia y en el inmunoensayo enzimático en muestras de moco nasal. Son muy útiles en los Centros de Asistencia de Urgencias Pediátricas en épocas de brote epidémico. La sensibilidad de estos métodos puede llegar al 80 ó 90 %. Los resultados pueden estar disponibles al cabo de pocos minutos.

El aislamiento del virus en cultivos celulares de secreciones respiratorias requiere de 3 a 5 días. También se dispone de pruebas serológicas para confirmar la infección en pacientes con infección aguda y convalescentes, pero la sensibilidad es baja en los niños pequeños. A nivel experimental se han realizado pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, pero todavía no están disponibles comercialmente.

### ¿Hay algún tratamiento para las infecciones por el VRS?

Desde el punto de vista etiológico el único tratamiento que se ha ensayado ha sido la ribavirina en aerosol con resultados discordantes. Los mejores resultados se han obtenido cuando este tratamiento se ha instaurado muy precozmente, lo cual es posible sólo en casos excepcionales dada la inespecificidad de los síntomas iniciales. Por otra parte, es una medicación muy cara y no está exenta de efectos secundarios,

incluso entre el personal sanitario que atiende al paciente.

Mucha más importancia práctica tiene el tratamiento de soporte a base de administración suplementaria de oxígeno y ventilación mecánica cuando sea necesario. No se ha demostrado ningún beneficio con el tratamiento corticoideo ni con antibióticos.

### ¿Se puede prevenir la infección por el VRS?

En gran medida, sí. La profilaxis de exposición es una medida eficaz: evitar el contagio a base de extremar las medidas higiénicas con lavado de manos antes y después de tocar al niño infectado y evitar el hacinamiento de niños en poco espacio.

Respecto a la profilaxis de disposición hemos de hablar de la inmunización activa, hasta ahora sin grandes éxitos, y de la pasiva con anticuerpos monoclonales.

### ¿Existe una vacuna frente al VRS?

A pesar de los numerosos intentos realizados, hasta el momento no disponemos de una vacuna eficaz frente a las infecciones por el VRS.

Uno de los inconvenientes que tiene la preparación de una vacuna

anti-VRS es que ha de ser eficaz en los niños menores de tres meses, que es cuando la infección tiene más alta incidencia y mayor gravedad. Sin embargo, a estas edades pueden persistir algunos anticuerpos transmitidos desde la madre que neutralizarían la acción de la vacuna. Otro inconveniente sería la muy probable necesidad de administrar varias dosis de vacuna, dada la facilidad con que se presentan las reinfecciones.

Los primeros intentos de vacuna anti-VRS se hicieron a base de inactivar el virus con formalina. Los resultados fueron muy negativos, ya que los niños vacunados que se infectaron padecieron unas formas de enfermedad más graves que los no vacunados. Evidentemente, esta vacuna no llegó a utilizarse de forma masiva. La explicación de tan negativos resultados no está clara pero parece relacionada con la liberación de mediadores inflamatorios en el pulmón con el consiguiente daño pulmonar.

En la actualidad se están siguiendo tres líneas de investigación para conseguir una vacuna eficaz:

1. - *Vacunas con virus vivos atenuados por pases a baja temperatura y mutagénesis química.* Así se obtiene un virus que se replica con dificultad a la temperatura corporal. Estas vacunas se administran por vía nasal y estimulan tanto la inmunidad local secretora como la sistémi-

ca. Los pocos ensayos realizados con esta vacuna están dando resultados prometedores.

2. - *Vacunas de subunidades preparadas con la glicoproteína F o proteína de fusión purificada.* Hay preparados para usar por vía nasal y por vía intramuscular. También ofrecen resultados esperanzadores.

3. - *Vacunas preparadas por ingeniería genética y asociadas a vectores.* Están todavía en fases iniciales de investigación y no han pasado de la experimentación animal.

### ¿En qué situación se encuentra la inmunización pasiva?

Los primeros métodos de inmunización pasiva se realizaron con *gammaglobulina policlonal anti-VRS* para uso endovenoso. Se consiguieron unas gammaglobulinas con capacidad neutralizante seis veces superior a la de las gammaglobulinas endovenosas inespecíficas. Se administraban a dosis de 750 mg/kg una vez al mes durante la estación epidémica. Con ella se consiguió disminuir un 40% las hospitalizaciones debidas al VRS y un 50% los días de hospitalización y el número de días con oxígeno. Tiene el inconveniente de requerir la vía endovenosa, además de todos los problemas que lleva consigo el uso de inmunoglo-

bulinas humanas. Gran parte de estos inconvenientes se ven superados con el uso de anticuerpos monoclonales murinos.

### ¿Qué eficacia tienen los anticuerpos monoclonales en las profilaxis de la infección por VRS?

En espera de una vacuna segura y eficaz, la medida preventiva más oportuna frente a las infecciones por el VRS es la aplicación del anticuerpo monoclonal murino humanizado específico frente a la proteína F *Palivizumab*. Se administra una vez al mes a dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular y tiene unos efectos similares a los de la gammaglobulina policlonal sin muchos de sus inconvenientes. Su principal indicación son los niños con riesgo de padecer la infección por el VSR: grandes prematuros, displasias broncopulmonares y cardiopatías congénitas.

El *Palivizumab* previene la infección al impedir al VRS penetrar en

la célula y pasar de una célula a otra, dando lugar a la formación de sincicios.

Respecto a la gammaglobulina tiene la ventaja de la administración intramuscular una sola vez al mes con lo que se evita la sobrecarga de líquidos y los riesgos inherentes al uso de hemoderivados humanos.

Según las más prestigiosas Sociedades Científicas de Pediatría, en este momento la profilaxis con *Palivizumab* estaría altamente recomendada en lactantes y niños con broncodisplasia hasta los 2 años y en los prematuros con edad gestacional inferior a 28 semanas hasta 1 año de edad. También estaría recomendada en los prematuros con edad gestacional de 29 a 32 semanas en presencia de factores de riesgo (padres fumadores, hacinamiento, familias numerosas, etc.) hasta 1 año de edad y, a juicio del Pediatra, en los prematuros con edad gestacional de 33-36 semanas hasta los 6 meses de edad.

