

SUMARIO

2 SEGÚN UN ESTUDIO NORTEAMERICANO SOBRE 6.093 NIÑOS

La infección en prematuros de muy bajo peso afecta a su desarrollo posterior

3 DR. CONSTANCIO MEDRANO LÓPEZ · C.H.U. JUAN CANALEJO, A CORUÑA. COORDINADOR DEL ESTUDIO CIVIC

VRS en niños con cardiopatía congénita

Dr. Ramilo:
"Si es posible modular el daño pulmonar a largo plazo, el impacto de la profilaxis del VRS va a empezar a contemplarse desde una perspectiva más amplia que la actual"

DR. OCTAVIO RAMILO, SOBRE LA RELACIÓN ENTRE VRS Y EL ASMA INFANTIL

"El estudio W00-353 confirma con datos clínicos nuestros hallazgos experimentales"

La hipótesis de una relación entre el virus respiratorio sincitial (VRS) adquirido en la etapa neonatal y el asma infantil ha atraído la atención de los especialistas desde hace más de dos décadas. Este interés se ha intensificado con el comienzo del siglo XXI sobre la base de nuevos estudios de laboratorio y de análisis retrospectivos de poblaciones afectadas.

"Durante los últimos años –comenta el Dr. Octavio Ramilo– hemos intentado entender mejor la relación entre VRS y secuelas pulmonares, básicamente bronquitis de repetición o sibilancias persistentes. Pienso que los datos iniciales de los estudios de Fernando Martínez y de Nele Sigurs se han confirmado. Concretamente la doctora Sigurs ha vuelto a evaluar al mismo grupo de niños a los 13 años de haber adquirido una bronquiolitis por VRS en su primera infancia y siguen presentando aumento de sibilancias recurrentes e incluso a veces el diagnóstico de asma, que en ocasiones puede ser un poco más controvertido."

Del laboratorio a la clínica

El Dr. Octavio Ramilo, Profesor de Pediatría en la Universidad de Texas y Director de Investigación Clínica en el Hospital Infantil de Dallas, ha participado en marzo de 2005 en una mesa redonda sobre enfermedades infecciosas dentro del XI curso de actualización en Cardiología Pediátrica organizado por el Hospital G.U. Gregorio Marañón. El pasado año las revistas especializadas "The Journal of Infectious Diseases" y "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" publicaron



el trabajo que el equipo coordinado por el profesor español lleva a cabo sobre un modelo experimental, en relación con el VRS y el asma.

-Nuestro trabajo demuestra que los ratones infectados por VRS desarrollan posteriormente un cuadro de secuelas pulmonares y, lo más importante, si tratamos a los ratones con el anticuerpo monoclonal palivizumab, no sólo prevenimos la fase aguda, las manifestaciones agudas de bronquiolitis, sino que prevenimos también esos daños bronquiales. En el terreno clínico tenemos hoy que resaltar los datos preliminares del estudio europeo 353, en que participan expertos como Eric Simoes y Xavier Carbonell, presentados en el último Congreso Europeo de Neumología. En este estudio, un grupo de niños que habían recibido profilaxis

con palivizumab fue comparado con otro grupo que no había sido tratado con el anticuerpo monoclonal. El seguimiento al año de vida demuestra que los niños que recibieron la profilaxis presentaban menor incidencia de broncoespasmos y de sibilancias que el grupo control. Ello sugiere que nuestros datos experimentales se confirman una vez más con datos clínicos.

Un posible cambio en la perspectiva actual

-¿Considera que pueden calificarse de consistentes estos datos preliminares?

-Cuando esté publicado el estudio y dispongamos de un análisis más detallado de los mismos, podremos opinar con mayor fundamento, pero a la luz de lo que ya conocemos podemos calificar estos datos de muy interesantes.

-¿Puede anticiparse ya alguna conclusión aplicable al terreno de la clínica?

-La consecuencia lógica de este ensayo permitiría afirmar que si es posible modular el daño pulmonar a largo plazo, el impacto de la profilaxis del VRS va a empezar a contemplarse desde una perspectiva más amplia que la actual. Es algo que algunos de los que trabajamos ya mucho tiempo en este terreno venimos apoyando y argumentando desde bastan-

tes años atrás. Por eso resulta muy estimulante contemplar datos clínicos que por primera vez vienen a confirmar nuestros hallazgos e hipótesis de trabajo.

-¿Cómo se concretaría esa posible nueva perspectiva a que se refiere?

-A la hora de plantearse la profilaxis, las evidencias científicas nos darían pie para considerar no sólo el beneficio posible para los casos agudos sino el beneficio a medio plazo. Incluso, aplicando el criterio pragmático de coste/eficacia, podríamos pensar no únicamente en la disminución de los ingresos hospitalarios con todo lo que suponen, sino en lo que conllevan las secuelas a medio y largo plazo. Todo ello apoyaría sólidamente la necesidad de la profilaxis, y no circunscrita a la etapa neonatal. Por ello es importante diseñar estudios que no sólo se centren en prematuros, sino en niños a término pertenecientes a grupos de riesgo, teniendo en cuenta otros factores como la historia familiar. La cuestión básica en la metodología sería cómo seleccionar estos grupos de riesgo. Pero, en cualquier caso, estamos hablando de cuestiones tan importantes, que habría que plantearse en serio esta posibilidad de llevar adelante estudios de esta envergadura, sobre la base de que el VRS no es sólo un patógeno agudo, sino que tiene consecuencias a largo plazo.

Ampliar la indicación de profilaxis

-Al margen de estas nuevas perspectivas y posibilidades a largo plazo, sin duda apasionantes, los datos actuales parecerían sugerir la conveniencia de la profilaxis en otros grupos de riesgo para los que actualmente no se indica, como es el caso de la fibrosis quística o la inmunodepresión en el trasplante. ¿Cuál es su opinión al respecto?

-Esa es una cuestión importante y la respuesta es que nosotros lo estamos poniendo ya en práctica en casos concretos pese a la falta de datos de estudios controlados con placebo. La razón de la falta de estudios prospectivos es que hay diferentes poblaciones de riesgo y el número limitado de niños en cada una de esas poblaciones hace muy complicado diseñar esos estudios. De manera selectiva pienso que todos los médicos que trabajamos en este área hemos seleccionado casos susceptibles de profilaxis en patologías, efectivamente, como niños con fibrosis quística, inmunocomprometidos, y niños con afectaciones neurológicas importantes que les provocan mala función pulmonar. Habría que considerar también el interés en trasplante no sólo cardiaco o pulmonar, aunque la casuística es aún limitada.

SEGÚN UN ESTUDIO NORTEAMERICANO SOBRE 6.093 NIÑOS

La infección en prematuros de muy bajo peso afecta a su desarrollo posterior

Las infecciones en el periodo neonatal en niños de muy bajo peso al nacer se asocian a peores resultados de desarrollo neurológico y de crecimiento en la primera infancia. Los datos que sugieren estas conclusiones se recogen en un trabajo de Barbara J. Stoll y col. (National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network) y fueron publicados en JAMA (vol 292 nº 19, 17 noviembre 2004: "Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight

Infants With Neonatal Infection").

El estudio se planteó ante la evidencia de que las infecciones neonatales son complicaciones frecuentes en los niños muy prematuros que reciben cuidado intensivo.

Se estudió un total de 6.093 niños nacidos entre 1993 y 2001 que pesaban entre 401 y 1000 gramos al nacimiento y se analizaron resultados de desarrollo neurológico y de crecimiento entre los meses 18 y 22 de su edad gestacional correcta. Los resultados indican que la mayoría de los supervivientes con muy

bajo peso al nacer (65%) sufrieron al menos 1 infección durante su hospitalización tras el nacimiento. Comparados con los niños no infectados, los que sufrieron alguna infección fueron significativamente más propensos a presentar resultados adversos de desarrollo neurológico.

Los autores concluyen que serían necesarios estudios adicionales para determinar la patogénesis del daño cerebral en niños con infección, con objeto de fijar nuevas vías de intervención que puedan mejorar los resultados.

Dr. Constancio Medrano López · Cardiólogo Pediatra
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña
Coordinador del Estudio CIVIC

VRS en niños con cardiopatía congénita

El virus respiratorio sincitial es el principal patógeno respiratorio relacionado con epidemias de bronquiolitis y otras infecciones del tracto respiratorio inferior que constituyen la principal causa de hospitalización en niños de nuestro medio. Estos ingresos son más graves, con mayores tasas de hospitalización, morbilidad y mortalidad en grupos de niños menores de 2 años que tienen como factores de riesgo prematuridad, patología pulmonar crónica o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

Impacto del VRS en niños cardiopatas

Los niños con cardiopatía que presentan infecciones por virus respiratorio sincitial empeoran no sólo su situación respiratoria sino la hemodinámica. El balance hídrico se altera, con mayor edema pulmonar, retención de volumen, sobrecirculación, aumento de los datos de insuficiencia cardíaca y bajo gasto en cardiopatías acianóticas; la disminución del transporte de oxígeno por alteración de la barrera alveolocapilar afecta sobre todo a las cardiopatías con cianosis aumentándola y provocando hipoxia tisular; el



aumento de la presión pulmonar compromete especialmente a los que tienen hipertensión pulmonar previa o circulación pulmonar tipo Glenn o Fontan. Se postula una posible acción viral directa o por mediadores inflamatorios que provocaría miocarditis y deterioro de la función ventricular. Los cuadros más severos asocian mortalidad no despreciable. Los casos menos graves provocan ingresos prolongados, inestabilidad hemodinámi-

ca o contribuyen a mantener estados de malnutrición. Otras veces condicionan el retraso en el calendario de intervenciones (al menos 2 a 4 semanas tras la infección no se debería realizar una cirugía cardíaca) o si la cirugía no se puede posponer, tras ella, se prolonga

Los cuadros más severos asocian mortalidad no despreciable; los casos menos graves provocan ingresos prolongados, inestabilidad hemodinámica o contribuyen a mantener estados de malnutrición

la ventilación mecánica, y las estancias en la UCI y el Hospital.

Se investiga si a medio plazo hay más cuadros crónicos con hiperreactividad bronquial y necesidad de usar beta estimulantes o corticoides, asociados a efectos cardiovasculares como arritmias, hipertensión arterial sistémica y pulmonar.

Estrategias preventivas

Las terapias tras el diagnóstico de la infección han demostrado ser poco

Las terapias tras el diagnóstico de la infección han demostrado ser poco eficaces; **las estrategias preventivas** son las que en la actualidad se aplican

eficaces. Las estrategias preventivas son las que en la actualidad se aplican. El virus respiratorio sincitial es un germen que se transmite por microgotas y persiste horas en materiales como el fonendoscopio. Su contagiosidad es muy alta y se cree que casi toda la población infantil puede llegar a estar infectada en algún momento. La estación epidémica en el hemisferio norte va de octubre a marzo, con picos de variabilidad anual y entre regiones, el resto del año puede haber casos esporádicos. Al ser la causa principal de ingreso de niños menores de 2 años, las infecciones nosocomiales son muy frecuentes. Los niños con cardiopatía ingresados en el periodo perioperatorio en plantas comunes pediátricas están en situación de alto riesgo de adquirir el virus. Se hace necesario extremar las medidas profilácticas con aislamiento en habitaciones individuales, uso de fonendo propio y lavado exhaustivo de manos de los médicos que hacen exploraciones. Tras el alta, no es recomendable que estos niños, acudan a guardería durante los meses de riesgo.

La variabilidad del virus (se describen dos tipos, A y B) hace que no se genere inmunidad eficaz, que no se hayan podido desarrollar vacunas y que puedan producirse reinfecciones en la misma estación. La presencia de

una proteína F en su superficie que le sirve para introducirse en la célula epitelial respiratoria ha servido para investigar y desarrollar anticuerpos monoclonales (palivizumab) que se unen a ella y bloquean este proceso. Tras demostrar su eficacia en otros grupos de niños (prematuros) y tras un estudio multicéntrico desarrollado durante 4 años (The Cardiac Synagis Group Study) se demostró su eficacia y seguridad en niños con cardiopatías congéni-

El estudio CIVIC investiga las infecciones respiratorias que provocan ingreso hospitalario en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa menores de 2 años

tas hemodinámicamente significativas, disminuyendo los ingresos hospitalarios y la gravedad de los cuadros.

En 2003 la FDA y la Agencia Europea del Medicamento autorizaron la ampliación de su uso al grupo de pacientes con cardiopatía menores de 2 años. En nuestro país la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica elaboró las recomendaciones generales para su indicación. Palivizumab se administra de forma IM mensualmente para mantener niveles protectores de anticuerpos durante la estación de mayor incidencia, así como tras la cirugía con circulación extracorpórea porque disminuyen los niveles. Su limitación principal es el coste directo del producto. La profilaxis con palivizumab se

Los niños con cardiopatía ingresados en el periodo **perioperatorio en plantas comunes pediátricas** están en situación de alto riesgo de adquirir el virus

sigue evaluando con estudios de seguimiento epidemiológicos.

El estudio CIVIC

En España de octubre de 2004 a abril de 2005 se ha realizado el estudio CIVIC que investiga las infecciones respiratorias que provocan ingreso hospitalario en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa menores de 2 años. Han participado 18 investigadores principales de los centros de referencia con cirugía cardíaca y colaboradores de casi todos los centros hospitalarios con cardiología pediátrica. Tras seguir a unos 800 niños se espera el análisis de los datos para describir los gérmenes causales, tipos de infecciones, cómo se diagnostican, su curso y morbimortalidad, el impacto en el retraso de intervenciones, los factores de riesgo asociados, la eficacia de las profilaxis (vacunas, anticuerpos) para poder evaluar costes y beneficios reales de estas medidas. Existen otros estudios clínicos en marcha con nuevos anticuerpos más potentes y que precisan menor número de dosis. La obtención de vacunas, anticuerpos o tratamientos antivirales más eficaces, seguros y de menor coste para aplicar en la población general marcará las líneas de investigación futura, no sin dificultades por las peculiaridades del virus respiratorio sincitial.