

Mecanismo de infección y relación entre bronquitis y asma: ¿Anticuerpos monoclonales más allá del prematuro?

Dr. Octavio Ramilo

División of Pediatric Infectious Diseases

UT Southwestern Medical Center and Children's Medical Center Dallas

El virus respiratorio sincial (VRS) es uno de los agentes infecciosos con mayor importancia en la población pediátrica. Estudios realizados en la última década han demostrado que el VRS es el principal patógeno que afecta a lactantes y niños pequeños, y la causa más frecuente de hospitalización en este grupo de edad. Estudios epidemiológicos efectuados en distintas partes del mundo han confirmado su distribución universal. Hasta hace pocos años, la atención de los expertos se focalizaba únicamente en la morbilidad y mortalidad asociada a las infecciones agudas, sobretodo del tracto respiratorio inferior en forma de bronquiolititis. Sin embargo, trabajos prospectivos más recientes han demostrado una clara asociación entre la bronquiolititis por VRS y el riesgo subsiguiente de padecer sibilancias de repetición o asma.

El VRS es un virus ARN, de cadena única y ordenada en sentido inverso. Su genoma está constituido por 10 genes y codifica 11 proteínas. Pese a esta aparente simplicidad, este virus ARN explota de forma muy eficaz su limitado número de genes para poner en marcha mecanismos inmunopatogénicos complejos y multifacéticos que le permiten escapar del control del sistema inmune del huésped.

Su capacidad para alterar la respuesta inmune es evidente y se refleja en su habilidad para ocasionar infecciones severas en los lactantes e infecciones de repetición en todos los grupos de edad, evitando el desarrollo de una respuesta inmune eficaz y protectora, así como en su tendencia a ocasionar morbilidad respiratoria crónica.

La complejidad de los mecanismos inmunopatogénicos implicados en las infecciones por VRS fue evidente pocos años después de su descubrimiento en el año 1956. Los intentos iniciales de desarrollar una vacuna se vieron frustrados por la falta de eficacia y los marcados efectos adversos documentados en los lactantes vacunados y expuestos al VRS durante el siguiente brote epidémico.

Este fracaso inicial retrasó los esfuerzos de investigación y la posibilidad de desarrollar vacunas eficaces, a la vez que creó escepticismo y confusión acerca de la función de los anticuerpos dirigidos contra el virus. A esta falta de progreso en el desarrollo de inmunoterapias, se unió el limitado éxito para desarrollar fármacos antivirales eficaces o medidas terapéuticas dirigidas a controlar la inflamación del tracto respiratorio y los síntomas de la bronquiolititis.

Es importante recordar, especialmente a nuestros compañeros más jóvenes, que este era el panorama, un tanto desalentador con que nos encontrábamos hace solo 15 años. La aparición de métodos de laboratorio para medir los anticuerpos neutralizantes contra el VRS permitió iniciar una nueva era en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas contra este virus.

Estos métodos permitieron distinguir los anticuerpos anti-VRS neutralizantes y con papel beneficioso, de anticuerpos sin capacidad de neutralizar este virus. Usando esta tecnología se pudieron seleccionar donantes adecuados con anticuerpos neutralizantes anti-VRS y obtener las primeras preparaciones policlonales de inmunoglobulina intravenosa con altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el VRS, conocida como RSV-IVIG (o Respigam).

Utilizando esta preparación policlonal de inmunoglobulina se realizaron los estudios iniciales, randomizados que demostraron la eficacia de esta inmunoglobulina, RSV-IVIG, para disminuir las infecciones respiratorias graves por VRS causantes de hospitalización en lactantes prematuros o con enfermedad pulmonar crónica. Aunque estos trabajos demostraron la validez de este enfoque terapéutico, la administración de la preparación policlonal de RSV-IVIG tenía problemas en la práctica clínica debido a la necesidad de establecer acceso intravenoso, el volumen de la solución y el tiempo necesario para su administración.

Estos inconvenientes impulsaron el desarrollo de moléculas más potentes, fundamentalmente anticuerpos monoclonales neutralizantes dirigidos contra el VRS. De este grupo de anticuerpos, solo uno, palivizumab, demostró una clara eficacia clínica disminuyendo las hospitalizaciones debidas a infecciones por VRS en niños prematuros y con enfermedad pulmonar crónica. Es importante recordar que la aprobación de palivizumab supuso un hito histórico, ya que es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para prevenir una enfermedad infecciosa, y además en el grupo edad pediátrica y en los niños más vulnerables.

Estudios randomizados posteriores demostraron la eficacia de palivizumab en la prevención de infecciones graves por VRS en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. Publicaciones subsiguientes han confirmado estos hallazgos iniciales en diferentes países y aquí es justo destacar

el papel fundamental, reconocido internacionalmente, desempeñado por los investigadores españoles.

Sin embargo la potencial utilidad terapéutica de palivizumab no se limita a estas tradicionales poblaciones de riesgo bien caracterizadas. Además de los grupos de riesgo clásicos, existen otros grupos de pacientes que claramente se pueden beneficiar de profilaxis con anticuerpos anti-VRS, como los pacientes con enfermedades pulmonares severas como la fibrosis quística, pacientes con afectaciones neurológicas y neuromusculares importantes, pacientes con terapia inmunosupresora debido a transplantes de órganos sólidos o de médula ósea. Incluso existe una limitada experiencia administrando este anticuerpo en forma de tratamiento en casos de infección VRS ya establecida en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, es importante dejar claro que en estas otras poblaciones no tradicionales la experiencia es limitada, ya que desde un punto de vista práctico los números de pacientes impiden realizar estudios randomizados controlados.

Además de la morbilidad aguda causada por las infecciones por VRS, estudios epidemiológicos y experimentales realizados en los últimos años han confirmado la capacidad de este virus para causar patología pulmonar crónica, manifestada fundamentalmente en forma de sibilancias recurrentes que pueden ocurrir hasta una década después de la infección aguda. Estudios experimentales han demostrado que la administración de anticuerpos anti-VRS disminuyó no solo la patología aguda sino también las secuelas pulmonares crónicas causadas por el VRS.

Muy recientemente, un estudio caso-control, multinacional ha demostrado que niños prematuros sin enfermedad pulmonar crónica que recibieron profilaxis con palivizumab tuvieron disminución significativa de sibilancias recurrentes comparados con niños control que no recibieron profilaxis. Pese a ciertas limitaciones, este es un estudio fundamental ya que por primera vez establece el principio que intervenciones terapéuticas dirigidas contra el VRS pueden disminuir las secuelas pulmonares posteriores.

A partir de palivizumab se ha desarrollado un anticuerpo de mayor potencia también dirigido contra la proteína F del VRS. Este nuevo anticuerpo, motavizumab, ha demostrado clara eficacia disminuyendo las hospitalizaciones por bronquiolitis causadas por VRS en prematuros. Sin embargo su mayor potencia sugiere la posibilidad de utilizarlo en otras situaciones clínicas complejas y con otras poblaciones de pacientes más allá de las tradicionales poblaciones de riesgo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Collins PL, E. J. Crowe. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In: Knipe DM, ed. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 1601-46.
- Hall CB M, C.A. Respiratory Syncytial Virus. . Mandell:Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 ed: Churchill Livingstone, Inc.; 2000.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama* 1999; 282: 1440-6.

- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-41.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
- Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185: 1222-8.
- Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998; 178: 1555-61.
- Jafri HS, Chavez-Bueno S, Mejias A, et al. Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis* 2004; 189: 1856-65.
- Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9.
- Feltes TF, 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.
- Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998; 102 (3 Pt 1): 531-7.
- Mejias A, Chavez-Bueno S, Rios AM, et al. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) neutralizing antibody decreases lung inflammation, airway obstruction, and airway hyperresponsiveness in a murine RSV model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1811-22.
- Mejias A, Chavez-Bueno S, Rios AM, et al. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4700-7.
- Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34-42, e1.