

J NEUROMUSCUL DIS. 2020;7(4):453-458.

Historia natural de la atrofia espinal tipo 1 en una serie de pacientes argentinos

Natural history of type 1 spinal muscular atrophy in a series of Argentinian children

Aguerre V, De Castro F, Mozzoni J, Gravina LP, et al.

RESUMEN

Introducción: La historia natural de la atrofia muscular espinal tipo 1 (AME 1) se caracteriza por un desarrollo temprano de insuficiencia respiratoria. Las intervenciones respiratorias en los niños con AME 1 tienen una gran variabilidad en la práctica. Nusinersen ha sido aprobado recientemente en Argentina. El advenimiento de nuevos tratamientos ha resaltado la necesidad de estudios sobre la historia natural que comuniquen la progresión de la enfermedad en la AME 1.

Objetivo: Analizar la progresión, intervenciones respiratorias y supervivencia según el tipo de apoyo respiratorio, en pacientes con AME 1 en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos: Cohorte de pacientes con AME 1 seguidos en el Programa Interdisciplinario para el Estudio y Cuidado de Pacientes Neuromusculares. La supervivencia de los pacientes se analizó mediante el método Kaplan-Meier. La prueba de *log-rank* se realizó para comparar la curva de supervivencia en tres grupos de intervención respiratoria.

Resultados: se incluyeron 59 pacientes. La edad media de comienzo de los síntomas fue 2,19 (\pm 1,4) meses, la edad en el momento del diagnóstico fue 3,9 (\pm 2,1) meses. Los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria a los 5,82 meses (\pm 2,32) y 13,8 meses (\pm 5,6) en el tipo 1B (53 casos) y 1C (6 casos respectivamente ($p < 0,001$).

Las intervenciones respiratorias fueron: cuidados de apoyo respiratorio en 23 casos (56,1 %); cuidados de apoyo respiratorio más ventilación no invasiva en 8 casos (19,5 %); cuidados de apoyo respiratorio más ventilación invasiva en 10 casos (24,4 %). Ocho pacientes aún continuaban en ventilación invasiva cuando fueron incluidos en el Programa. Los pacientes con ventilación invasiva mostraron mayor supervivencia.

Conclusiones: esta serie muestra información valiosa sobre los requerimientos de intervención respiratoria y expectativa de vida en niños con

AME 1 antes de la implementación de nuevos tratamientos que aumentan la expresión de la proteína de la AME.

COMENTARIO

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva de la motoneurona causada por delección o mutación de SMN1. Existen cuatro subtipos, caracterizados por diferentes grados de gravedad clínica.^{1,2}

Pocos campos de la medicina han experimentado una expansión tan rápida como el que se ve en el campo de la AME; en los últimos años han aparecido nuevos enfoques terapéuticos que han cambiado drásticamente la historia natural de todos los subtipos de AME, que comienza con la incorporación de estándares de cuidado desarrollados en 2007 y actualizados en 2017, como cita el artículo comentado. A esto se le agrega el desarrollo de nuevos fármacos orientados a modificar la función del gen SMN2 o incorporar un ADN del gen SMN1 que acompañados por los cuidados estandarizados y asociado a un diagnóstico temprano, buscan modificar la historia natural de la enfermedad.³⁻⁵

En AME es de fundamental importancia el diagnóstico precoz, sobre todo en las formas tipo 1, donde semanas de demora en el diagnóstico empeoran el pronóstico. Podríamos plantear también el desafío de pensar en el diagnóstico presintomático a través de la pesquisa neonatal pero, como destaca el artículo, la realidad económico-sanitaria, la necesidad de estandarizar recomendaciones regionales, la posibilidad de un acceso a cuidados domiciliarios, principalmente en relación a los cuidados respiratorios, y otros factores hacen difícil pensar en este camino en un futuro cercano.

Esta serie proporciona información valiosa sobre la realidad de nuestro país en relación a los niños con AME 1 en su historia natural, las fortalezas y debilidades existentes y destaca la necesidad de avanzar hacia recomendaciones locales. Probablemente los cambios en la historia natural de la enfermedad asociados a los cuidados proactivos en AME y la posibilidad de nuevos tratamientos cambien la mirada y la percepción de médicos y familias con respecto a la enfermedad y al manejo y cuidado de estos pacientes.

Como finaliza el artículo, es un deseo y un camino a seguir, buscar en un futuro próximo, que todos los pacientes con AME tengan acceso a un diagnóstico temprano y a cuidados y tratamientos específicos.

Dr. Javier Muntadas

Jefe de Sección Patología Neuromuscular Pediátrica
Docente de la Carrera de Especialista
Hospital Italiano de Buenos Aires

REFERENCIAS

1. Sumner CJ, Paushkin S, Ko CP. *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy*. 1st Ed. Academic Press;2016.
2. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: A critical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):84.
3. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81(3):355-68.
4. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type I. *Neurology*. 2007;69(20):1931-6.
5. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):706-15.

PEDIATR RADIOL. 2021 APR 1:1-11.
doi: 10.1007/s00247-021-05055-2.
Epub ahead of print.

Estudios de imágenes pulmonares en la enfermedad por coronavirus 2019: serie de 140 niños latinoamericanos

Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a series of 140 Latin American children

Ugas-Charcape CF, Ucar ME, Almanza-Aranda J, Rizo-Patrón E, et al.

RESUMEN

Introducción: El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que produjo la pandemia de 2020 por la enfermedad mundial por coronavirus 2019 (COVID-19), afectó particularmente a Latinoamérica.

Objetivo: Analizar los hallazgos radiológicos pulmonares de la COVID-19 en una gran serie pediátrica.

Materiales y métodos: Se incluyeron, en este estudio retrospectivo multicéntrico, a los niños con infección confirmada por SARS-CoV-2 sea por hisopado nasofaríngeo mediante PCR con transcripción inversa cuantitativa o la presencia de anticuerpos circulantes IgM, a quienes se realizó radiografía de tórax o TAC o ambas. Tres radiólogos pediátricos revisaron en forma independiente las radiografías y las TAC para identificar la presencia, localización, distribución y extensión de las lesiones pulmonares.

Resultados: Se incluyeron 140 niños (71 niñas, mediana de edad 6,3 años, RIC 1,6-12,1 años).

Los hallazgos más frecuentes, en 131 radiografías fueron el engrosamiento peribronquial (93 %), opacidades en vidrio esmerilado (79 %) y dilatación vascular (63 %). Los hallazgos más frecuentes en 32 TAC fueron las opacidades en vidrio esmerilado (91 %), dilatación vascular (84 %) y el engrosamiento peribronquial (72 %). En los niños asintomáticos (n: 25) fueron hallazgos radiográficos frecuentes el engrosamiento peribronquial (100 %), las opacidades en vidrio esmerilado (83 %) y la dilatación vascular (79 %). La opacidad en vidrio esmerilado y la consolidación fueron significativamente mayores en niños que requirieron hospitalización en terapia intensiva o murieron (92 % y 48 %) en contraste con los que tuvieron una evolución favorable (71 % y 14 %, respectivamente; $p < 0,05$).

Conclusión: Los niños asintomáticos y aquellos con síntomas leves de COVID-19 tuvieron en las radiografías, principalmente engrosamiento peribronquial, opacidades en vidrio esmerilado y dilatación vascular pulmonar. La opacidad en vidrio esmerilado y la consolidación fueron más comunes en los niños que requirieron cuidados intensivos o murieron.

COMENTARIO

Al comienzo de la pandemia, abril 2020, dado el rol de los estudios de imágenes, surgió un Consenso Internacional de expertos sobre Imágenes de Tórax en pediatría en COVID-19, realizado por integrantes de Departamentos de Radiología, con reconocimiento en la especialidad, entre ellos, del Boston Children's Hospital y Seattle Children's Hospital.

En este consenso se destacan como hallazgos radiológicos típicos para COVID-19, tanto en la radiografía como en la tomografía de tórax, la opacidad en vidrio esmerilado (OVE) bilateral y periférica y/o subpleural con o sin consolidación neumónica. La OVE consiste en un aumento de la densidad pulmonar que permite ver bronquios y vasos pulmonares en su interior, y es un signo reconocido como enfermedad activa. Se agrega en tomografía como apariencia típica, el signo del "halo", refiriéndose a la consolidación focal con un halo de OVE o viceversa, OVE rodeada de un halo de consolidación (signo del halo invertido), especialmente al inicio de la enfermedad.

Se mencionan otros hallazgos con apariencia indeterminada pero sospechoso de COVID-19 como el engrosamiento peribronquial bilateral, o en TAC el patrón en "crazy paving" (empedrado irregular), que es una combinación de OVE y patrón reticular.

Existe numerosa información radiológica sobre

la enfermedad en adultos pero no significa que los niños estén exentos de lesiones pulmonares por la enfermedad.

Este trabajo "Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019", publicado en la Revista Pediatric Radiology en abril 2021, un año después del Consenso, adquiere importancia por ser un estudio multicéntrico internacional retrospectivo, cuyo objetivo fue analizar los hallazgos de imágenes pulmonares por COVID-19 en 140 niños con infección confirmada por SARS-CoV-2, a los que se realizó radiografía de tórax y/o TAC.

En este estudio, el hallazgo más frecuente en la radiografía de tórax fue el engrosamiento peribronquial (93 %) y en la TAC, las opacidades en vidrio esmerilado (91 %). Otro signo presente fue la dilatación vascular pulmonar periférica, en ambos métodos.

Es importante destacar que los hallazgos radiográficos de COVID-19 en niños, pueden ser difíciles de diferenciar de otras infecciones respiratorias.

Dr. Leopoldo Lonergo
Jefe División Radiodiagnóstico
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
CABA. República Argentina

REFERENCIAS

- Chen A, Huang JX, Liao Y, Liu Z, et al. Differences in clinical and imaging presentation of pediatric patients with COVID-19 in comparison with adults. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200117.
- Caro-Dominguez P, Shelmerdine SC, Toso S, Secinaro A, et al. Thoracic imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a series of 91 cases. *Pediatr Radiol* 2020;50(10):1354-68.
- De Uña-Flores A. Radiographic evaluation of the pediatric patient with COVID-19. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(Supl 1): S58-S63.
- Villafuerte Delgado D, Ojeda Delgado L, Valladares Valle M, Díaz Yanes NM, et al. Useful imaging aspects in the diagnosis and monitoring of patients with COVID-19. *Medisur*. 2020;18(5):886-98.
- Biko DM, Ramirez-Suarez KI, Barrera CA, Banerjee A, et al. Imaging of children with COVID-19: experience from a tertiary children's hospital in the United States. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):239-47.

PEDIATR PULMONOL. 2021 JUN;56(6):1681-1686.

Hallazgos clínicos, funcionales y en la tomografía computada en una cohorte de pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia

Clinical, functional and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy

Balinotti J, Maffey A, Colom A, Roldán O, et al.

RESUMEN

Introducción: La hiperplasia de células neuroendócrinas es una de las enfermedades intersticiales pulmonares de la infancia. Todavía se desconocen la etiología y los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. El pronóstico es en general favorable; sin embargo, hay importantes morbilidades durante los primeros años de vida.

Objetivo: Describir el curso clínico, las pruebas de función pulmonar y los hallazgos en la tomografía computada, en una cohorte de pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia, en Argentina.

Métodos: Estudio de cohorte observacional multicéntrico de niños diagnosticados con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia, entre 2011 y 2020.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes. La mediana de edad al comienzo de los síntomas fue 3 meses y cuando se hizo el diagnóstico, fue 6 meses. La presentación clínica más frecuente fue taquipnea, retracción costal e hipoxemia. La tomografía computada de tórax mostró opacidades centrales en vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo. Las pruebas de función pulmonar en el niño mostraron un patrón obstructivo en 15 casos. La mayoría de los pacientes (n: 15) requirieron tratamiento domiciliario con oxígeno por 17 meses (rango intercuartílico 12-25). En 17 de ellos, la taquipnea y la hipoxemia se resolvieron espontáneamente entre el segundo y el tercer año de vida.

Conclusiones: En esta cohorte, los primeros síntomas aparecieron durante los primeros meses de vida. La clínica característica, los hallazgos funcionales y en la tomografía computada, permitieron hacer el diagnóstico sin necesidad de realizar una biopsia pulmonar. Aunque la mayoría de los pacientes necesitaron tratamiento domiciliario con oxígeno, la evolución fue favorable.

COMENTARIO

Las enfermedades del intersticio pulmonar en los niños constituyen un grupo de alteraciones heterogéneas crónicas que se manifiestan generalmente

por debajo de los 2 años de edad, y que pueden incluir anomalías del crecimiento y desarrollo pulmonar, trastornos inmunológicos y alteraciones genéticas del surfactante entre otras. Son completamente diferentes a las enfermedades intersticiales de los adultos y la Sociedad Americana del Tórax ha creado una red llamada chILD (childhood interstitial lung disease) que se ha dedicado desde hace años al desarrollo de guías sobre la clasificación, evaluación, seguimiento y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en niños.

Generalmente todas se manifiestan por taquipnea de rango variable, que suele acompañarse de hipoxemia, y pueden coexistir retracciones costales y retraso de crecimiento. Suelen presentar diferentes características en las imágenes que en algunos casos pueden orientar al diagnóstico (atrapamiento aéreo, opacidades en vidrio esmerilado, patrón en empedrado, quistes aéreos, etc.).

La evolución puede ser variable de acuerdo a la etiología. El diagnóstico se efectúa especialmente en base a imágenes, estudio genético de secuenciación y biopsia pulmonar. Al tratarse de patología poco frecuente, estos procedimientos sólo deben realizarse en centros que cuenten con personal experimentado y equipamiento adecuado para realizar e interpretar correctamente el método y lograr el mejor rendimiento.

En el presente trabajo, Balinotti y col., presentan la descripción, diagnóstico y características clínicas de una serie de pacientes, recolectados en una base de datos durante varios años, con hiperplasia de células neuroendócrinas, una de las enfermedades que se encuentran dentro del complejo de enfermedades intersticiales en la infancia. Refieren la evolución de los pacientes, benigna en todos los casos, y describen tanto las manifestaciones clínicas como el patrón hallado en las tomografías y también las características funcionales. Es de destacar que la evaluación multidisciplinaria en un Centro con experiencia y equipamiento adecuado permitió hacer un diagnóstico presuntivo de alta probabilidad y evitar la utilización de técnicas invasivas como la biopsia pulmonar.

Dr. Santiago M. Vidaurreta
Médico Neumólogo Pediatra
Hospital Universitario CEMIC.

REFERENCIAS

- Noguee LM, Ryan RM. Genetic testing for neonatal respiratory disease. *Children* (Basel). 2021;8(3):216.
 - Comité Nacional de Neumonología. Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117 Supl 2:S120-S134.
 - Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):376-94.
 - Balinotti JE, Maffey A, Colom A, Roldán O, et al. Clinical, functional and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1681-6.
-
- JAMA. 2020;324(11):1105-1107. doi:10.1001/JAMA.2020.10658.
-
- ### Políticas entre los pediatras de EE. UU. para no atender pacientes que retrasan o rechazan la vacunación
- Policies among US pediatricians for dismissing patients for delaying or refusing vaccination
O'Leary ST, Cataldi JR, Lindley MC, Beaty BL, et al.
-
- ## RESUMEN
- El objetivo fue conocer las políticas de los pediatras de EE. UU., sobre no atender niños cuyos padres rechazan la vacunación. Se realizó una encuesta entre abril y julio de 2019 entre pediatras miembros de la Academia Americana de Pediatría de diferentes regiones, lugares y condiciones de trabajo. Respondieron 303 / 448 (68 %) de los invitados. En el 51 % de los casos, la política de no atención era de la institución y en 37 %, de los pediatras mismos. Entre los pediatras (154) que rechazaban la atención de esos casos, el 18 % informó que los padres con frecuencia cambian de opinión cuando se les presenta la política de no atención, el 48 % solo a veces cambia de actitud, el 29 %, raramente y el 5 %, no lo hace nunca. Las políticas de rechazo de la atención son más frecuentes en la práctica privada que en las instituciones públicas. Se desconoce si estas prácticas pueden modificar la actitud de los padres o, por el contrario, disminuir el acceso a la atención o erosionar la confianza en los médicos.

COMENTARIO

Los autores de este trabajo evaluaron las políticas de consultorio privado o institucional de los pediatras en Estados Unidos y sus lineamientos para no atender a familias que se niegan a vacunar a sus hijos o demoran la vacunación. Contestaron la encuesta un

68 % del total de profesionales invitados a participar, de los cuales el 51 % de los pediatras aseguraron que contaban con una política para dejar de atender familias que rechazan la vacunación con algunos atenuantes para quienes solicitaron aplazar el esquema.

Más allá de los resultados obtenidos en este estudio sobre políticas institucionales en los diferentes tipos de consultorios, el trabajo indirectamente nos demuestra que no podemos dejar de estar involucrados en las acciones tanto para que se cumpla la ley, como para promover la confianza en las vacunas. Si bien no existe registro sistematizado que dé cuenta de normativas de consultorios similares a las observadas en la publicación, impresiona que existen escasas iniciativas institucionales que cuenten con lineamientos escritos sobre cómo proceder en casos de reticencia o acciones antivacunas en Argentina.

El desarrollo de normativas sobre el rechazo a la vacunación no necesariamente implica que la ley tenga resultados favorables sobre la misma, como ya describió Bruce Gelling del Instituto Sabin. Gelling demuestra que muchos países a pesar de implementar legislaciones exigentes para las personas que no se vacunan, no necesariamente estas legislaciones impactan favorablemente en la adherencia a la vacunación.¹

En Argentina, la ley 27491 exige que docentes, profesionales de la salud y/o todo agente o funcionario público que tuviere conocimiento del incumplimiento de la vacunación obligatoria, deberá comunicarlo ante la autoridad competente.²

Definitivamente más allá del marco legislativo de la ley de vacunas, los pediatras tenemos un rol fundamental para aumentar la confianza en las vacunas. La escucha activa, la empatía y acuerdos sobre riesgos y beneficios de la vacunación, logran que la mayoría de las familias con reticencia terminen vacunando a sus hijos.³

Dr. Norberto Giglio Msc
Epidemiología,

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Sabin Vaccine Institute. Legislative approaches to immunization across the European Region. [Consulta: 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sabin.org/updates/resources/legislative-approaches-immunization-across-european-region>
2. Ley 27491. Control de enfermedades prevenibles por vacunación. Buenos Aires, Argentina, 4 de enero de 2019. [Consulta: 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27491-318455/texto>
3. Wheeler M, Bottenheim AM. Parental vaccine concerns, information source, and choice of alternative immunization schedules. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1782-9.

N ENGL J MED. 2020 JUL 30;383(5):426-439.

Vacunación contra el virus sincicial respiratorio durante el embarazo y sus efectos en los niños

Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants

Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, et al.

RESUMEN

Introducción: El virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa dominante de infecciones graves del tracto respiratorio inferior en los niños, con los casos más graves concentrados entre los más pequeños.

Métodos: Se incluyeron mujeres embarazadas con 28 a 36 semanas de gestación con fecha probable de parto cercana al comienzo de la estación del VSR; se las aleatorizó en una relación aproximada 2:1 a recibir una dosis intramuscular de vacuna con nanopartículas de proteína F del VSR o placebo. Los niños fueron seguidos durante 180 días para evaluar aspectos relacionados con infección del tracto respiratorio inferior, y, durante 364 días, para evaluar seguridad. La principal variable de resultado fue infección del tracto respiratorio inferior asociada a VSR, médicamente significativa, hasta los 90 días de vida; el análisis primario de la eficacia de la vacuna se realizó por protocolo en la población del estudio (criterios pre-establecidos de éxito, banda inferior del IC 97,52 % \geq 30 %).

Resultados: Fueron aleatorizadas 4636 mujeres y hubo 4579 nacidos vivos. Durante los primeros 90 días de vida, el porcentaje de niños con infección del tracto respiratorio inferior, médicamente significativa, asociada a VSR, fue del 1,5 % en el grupo vacunado y del 2,4 % en el grupo placebo (eficacia de la vacuna 39,4 %; IC97,52%: -1,0 a 63,7; IC95%: 5,3 a 61,2). Los porcentajes correspondientes de infecciones con hipoxemia grave fueron del 0,5 % y 1,0 % (eficacia de la vacuna 48,3 %; IC95 %: -8,2 a 75,3) y los porcentajes de hospitalización fueron 2,1 % y 3,7 % (eficacia de la vacuna 44,4 %; IC95 % 19,6 a 61,5). Las reacciones locales en el sitio de la inyección entre las mujeres fueron más comunes con la vacuna que con el placebo (40,7 % vs. 9,9 %)

pero los porcentajes de participantes que tuvieron otros efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones: La vacunación con nanopartículas de proteína F del VSR en mujeres embarazadas no reunió los criterios pre-establecidos de éxito para eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior, médicamente significativa, relacionada con el VSR hasta los 90 días de vida. La sugerencia de un beneficio posible con respecto a otros eventos de la enfermedad respiratoria asociada al VSR en los niños, merece futuros estudios.

COMENTARIO

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) persisten como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo, siendo uno de los principales problemas de la salud pública. En los menores de 5 años y principalmente en los lactantes, la bronquiolitis y la neumonía son los cuadros clínicos de infección respiratoria aguda baja (IRAB) más frecuentemente detectados. La etiología viral se presenta como la causa más prevalente, mientras que Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae tipo b presentan una menor incidencia en este grupo etario.

Entre los patógenos virales más frecuentemente asociados a las IRAB se encuentran el virus sincicial respiratorio humano (VSR), los virus de parainfluenza humano tipo 1, 2 y 3 (HPIV1-3), adenovirus humano (HAdV), virus de influenza A y B (FluA y FluB), metapneumovirus humano (HMPV), coronavirus humano (HCoV), enterovirus (EV) y rinovirus (RV). El VSR es la principal causa de IRAB en lactantes; se estimó que este virus es responsable de un tercio de las muertes en el primer año de vida.

Se transmite por contacto directo e indirecto con secreciones nasales u orales. Estudios recientes han demostrado que los niños son los mayores responsables de la transmisión porque presentan las cargas virales más altas y precisamente este dato fue el que hizo erróneamente considerar a los niños hipercontagadores al comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2.

La pandemia por COVID-19 tuvo un impacto marcado sobre la circulación de los virus respiratorios a nivel global.

En el hemisferio sur la pandemia comenzó cuando se esperaba el inicio de la temporada de IF y VSR. En Oceanía ha sido notable la casi ausencia de estos virus durante la última temporada invernal; así también lo muestran los datos de vigilancia de Australia y Nueva Zelanda, con niveles históricamente bajos de

influenza. Los investigadores australianos encontraron reducciones del 98 % y el 99,4 % en las detecciones de VSR e influenza respectivamente en niños de Australia Occidental durante el invierno de 2020, que se mantuvo a pesar de la reapertura de las escuelas. En América del Sur la actividad de los virus respiratorios también fue baja a excepción del SARS-CoV-2 que en todos los países de la región se mantuvo en niveles elevados.

Los casos de hospitalizaciones por IRAB durante el año pandémico sufrieron una reducción dramática, probablemente como consecuencia del aislamiento social obligatorio y otras medidas de prevención instauradas en la sociedad. Se observaron ausencia de la circulación habitual de todos los virus respiratorios estacionales entre ellos el VSR. Pero posiblemente este año 2021 con otra situación epidemiológica y otras restricciones, se dará un comportamiento diferente, con mayor circulación.

Será fundamental mantener una vigilancia epidemiológica activa para detectar precozmente los cambios esperables en el comportamiento de estos agentes en las próximas temporadas. En este contexto es fundamental la búsqueda de una vacuna contra el VSR.

Este artículo es un paso más hacia la búsqueda de una vacuna... en el mismo se incluyeron un total de 4636 mujeres en forma aleatorizada y hubo 4579 nacidos vivos.

Durante los primeros 90 días de vida, el porcentaje de lactantes con infección del tracto respiratorio inferior médicamente significativa asociada al VSR fue del 1,5 % en el grupo de la vacuna y del 2,4 % en el grupo de placebo (eficacia de la vacuna, 39,4 %; IC del 97,52 %, -1,0 a 63,7; IC del 95 %, 5,3 a 61,2). El porcentaje de infección en lactantes con infección del tracto respiratorio inferior con hipoxemia grave fue del 0,5 % y 1,0 % (eficacia de la vacuna, 48,3 %; IC del 95 %, -8,2 a 75,3), y los porcentajes de hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR fueron del 2,1 % y 3,7 % (eficacia, 44,4 %; IC del 95 %, 19,6 a 61,5).

Los autores concluyen que la vacunación con nanopartículas de proteína F del VSR en mujeres embarazadas no cumplió con el criterio pre-especificado de eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior médicamente significativa asociada al VSR en lactantes de hasta 90 días de vida. La sugerencia de un posible beneficio con respecto a otros eventos de punto final que involucran enfermedad respiratoria asociada al VSR en bebés merece un estudio adicional.

La primera estrategia de vacunación contra el VSR fue evaluada en bebés y niños pequeños en la década

del '60 y se denominó FI-RSV. Consistía en un virus completo cultivado en tejidos, inactivado con formalina, con alumbre como adyuvante que se administraba por vía intramuscular. Esta vacuna no solo fue poco protectora, sino que predispuso a los niños vacunados a desarrollar una enfermedad exacerbada tras la infección posterior al ser expuestos en forma natural al VSR. Como legado de la mala experiencia con la vacuna FI-RSV quedó la preocupación de que cualquier estrategia podría exacerbar la infección natural. Por ese motivo se detuvieron todos los proyectos destinados al desarrollo de vacunas contra el VSR durante más de 40 años, especialmente para la población pediátrica, hasta tanto no se explicara qué era lo que había sucedido con las mismas. Sin embargo, hay algunas observaciones de esa experiencia que se han tenido en cuenta a lo largo de los años: los niños mayores no experimentaron la enfermedad exacerbada cuando fueron inmunizados con FI-RSV, lo que sugería que la infección previa establecería un patrón de respuesta inmune segura.

Las distintas estrategias de inmunización actuales se basan en:

- a. Vacunas a virus atenuados/quiméricos: son administradas por vía intranasal para replicar en el tracto respiratorio superior incluso en presencia de anticuerpos maternos y así estimular la inmunidad de mucosas, que es importante para impedir la replicación del VSR.
- b. Vacunas a subunidad: incluyen proteína F completa en sus estados pre y post fusión en formulaciones con y sin adyuvantes. Están dirigidas a las poblaciones ancianas para prevenir enfermedades graves y a las mujeres embarazadas para estimular la inmunidad preexistente a fin de aumentar la transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos del VSR a los lactantes.
- c. Vacunas basadas en partículas: incluyen las VLP (del inglés virus like particles, partículas similares a virus), virosomas y nanopartículas. Si bien estas vacunas están dirigidas a proteger ancianos, niños y embarazadas, la estrategia de inmunización materna basada en nanopartículas, es la única que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3 y son los datos presentados en el presente comentario.
- d. Vacunas basadas en vectores: incluyen vectores replicativos de alfavirus, adenovirus y virus vaccinia Ankara modificado (MVA) que codifican para los antígenos de superficie del VSR. Estos vectores están dirigidos a poblaciones pediátricas y ancianos.
- e. Vacunas basadas en ácidos nucleicos: utilizan ADN plasmídico o ARN mensajero que codifican para

antígenos de superficie de VSR y están dirigidas a proteger a las poblaciones tanto pediátricas como ancianas.

La necesidad clínica aún no satisfecha de poder prevenir la enfermedad grave por VSR ha sido reconocida globalmente por investigadores, fundaciones y la industria farmacéutica. Estos factores han acelerado el desarrollo de vacunas contra el VSR a un ritmo sin precedentes, y ésta es una buena noticia. En este sentido, la OMS ha designado el desarrollo de la vacuna para el VSR como una prioridad, y estima que la misma estará disponible comercialmente en los próximos años. Por otra parte, toda la experiencia acumulada con las vacunas COVID-19 servirá a estos objetivos acelerando los tiempos.

Dra. Ángela Gentile

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

REFERENCIAS

1. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.
4. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo Coronavirus 2019. Informes especiales: Niñez, Adolescencia y COVID-19 / 20-04-2021 - SE15. [Consulta: 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion/informes-especiales>
5. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia N519 SE43. [Consulta: 5 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n519-se43-07122020>
6. Gentile A, Lucion MF, Juárez M del V, Areso MS, et al. Burden of respiratory syncytial virus disease and mortality risk factors in Argentina: 18 years of active surveillance in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6):589-94.
7. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, et al. The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1475.