



ORIGINAL

Infecciones por virus respiratorio sincitial que requieren hospitalización en pacientes con inmunodeficiencias primarias[☆]



Luis Ignacio González-Granado^a, Andrea Martín-Nalda^b, Laia Alsina^c, Olaf Neth^d, Manuel Santamaría^e, Pere Soler-Palacín^{b,*} y grupo SENTIR[◇]

^a Unidad de Inmunodeficiencias, Pediatría, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Grupo de Investigación de Infección en el Paciente Pediátrico Inmunodeprimido, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron; Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Centro Jeffrey Modell para Diagnóstico e Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, Barcelona, España

^c Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias, Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu; Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Sección de Enfermedades Infecciosas, Reumatología e Inmunología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, España

^e Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía; Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Recibido el 6 de mayo de 2021; aceptado el 12 de julio de 2021

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Infección respiratoria aguda;
Inmunodeficiencia combinada;
Inmunodeficiencia primaria;
Virus respiratorio sincitial

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de la hospitalización por infección respiratoria aguda (IRA) grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños con inmunodeficiencia primaria (IDP) y la gravedad de la IRA causada por VRS (IRA-VRS) en estos pacientes.

Métodos: Estudio transversal ambispectivo multicéntrico a nivel nacional realizado en el período 2011-2017. El estudio se llevó a cabo en 15 hospitales españoles e incluyó a niños que requirieron hospitalización por IRA-VRS.

Resultados: De los 439 pacientes con IDP seguidos en los centros participantes, 13 (3%) fueron ingresados por IRA-VRS. La mediana de edad de los pacientes fue de 1,6 años (rango intercuartílico: 0,5-2,2), y 7 eran varones. Los tipos de IDP asociados con mayor frecuencia a la hospitalización por IRA-VRS fueron la inmunodeficiencia combinada (IDC; 4/71 [6%]) y la IDC con características sindrómicas (IDCCS; 6/147 [4%]). Dos de los 13 pacientes recibían palivizumab para profilaxis frente al VRS, y 3 recibieron terapias potencialmente activas frente al VRS

[☆] Datos parciales presentados en la 18 Reunión Bienal de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID 2018), 24-27 de octubre de 2018, Lisboa, Portugal.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psoler@vhebron.net (P. Soler-Palacín).

◇ Los integrantes del Grupo SENTIR se presentan en el Anexo 3.

durante la estancia hospitalaria. Se detectó coinfección viral en 6 pacientes, 5 (39%) desarrollaron complicaciones y 4 (31%) requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. No se registraron muertes relacionadas con el VRS.

Conclusiones: Dentro de los pacientes con IDP, la necesidad de hospitalización por infección grave por VRS es más frecuente en los pacientes con IDC y IDCCS, en los que ha de prestarse una atención especial a la prevención de infección por VRS. Se requieren estudios adicionales para confirmar estos resultados.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute respiratory infection;
Combined immunodeficiency;
Primary immunodeficiency;
Respiratory syncytial virus

Respiratory syncytial virus infections requiring hospitalization in patients with primary immunodeficiency

Abstract

Introduction: The aim of the study was to assess the incidence of hospital admission due to severe acute respiratory infection by respiratory syncytial virus (RSV-ARI) in children with primary immunodeficiencies (PIDs) and the severity of RSV-ARI in these patients.

Methods: We conducted a nationwide cross-sectional retrospective and prospective multicentre study in the 2011-2017 period. The study was performed in 15 Spanish hospitals and included children with PID who required hospital admission due to RSV-ARI.

Results: Out of 439 patients with PID followed up at participating hospitals, 13 (3%) required hospital admission due to RSV-ARI. The median age of admitted patients was 1.6 years (interquartile range, 0.5-2.2), and 7 were male. The types of PID most frequently associated with admission due to RSV-ARI were combined immunodeficiency (CID; 4/71 [6%]) and CID with associated or syndromic features (CIDwASF; 6/147 [4%]). Two of the 13 patients were receiving palivizumab for RSV prophylaxis, and 3 received potentially active therapies against RSV during the hospital stay. Viral coinfection was detected in 6 patients, 5 (39%) developed complications, and 4 (31%) required admission to the paediatric intensive care unit. There were no documented RSV-related deaths.

Conclusions: In the group of patients with PID, severe RSV infection requiring hospitalization is more frequent in patients with CID and CIDwASF, in whom special efforts should be made to prevent RSV infection. Further studies are needed to confirm these results.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más común de enfermedad respiratoria grave en neonatos y niños en todo el mundo. El 87% de los lactantes menores de 18 meses tienen anticuerpos específicos contra el VRS, y el porcentaje asciende virtualmente al 100% al llegar a los 3 años^{1,2}. En las regiones de clima templado hay brotes anuales de infección por VRS, que en los países desarrollados es la causa más frecuente de hospitalización en niños en los meses invernales¹⁻³.

El VRS causa cada año 3,4 millones de casos de enfermedad lo suficientemente grave para requerir ingreso hospitalario. Su espectro clínico incluye infecciones respiratorias agudas (IRA) de las vías altas y bajas, de las que las infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB), incluyendo la neumonía y la bronquiolitis, se asocian con una mayor morbimortalidad²⁻⁴. Por añadidura, los individuos que padecen IVRB graves causadas por VRS en la infancia tienen

un riesgo mayor de presentar asma o sibilancias recurrentes durante toda su vida⁵.

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) son muy vulnerables a infecciones respiratorias agudas graves y de riesgo vital. Las infecciones por VRS tienen a ser más graves en lactantes inmunocomprometidos que en los sanos, con períodos de eliminación del virus más largos y desarrollo de IVRB de riesgo vital⁶. La literatura previa describe cursos de enfermedad graves secundarios a la infección por VRS en neonatos y niños con inmunodeficiencias primarias o adquiridas, y se han realizado estudios exhaustivos en pacientes con inmunodeficiencia adquirida secundaria a infección por VIH, tratamientos antineoplásicos o tratamiento inmunosupresor post trasplante de órgano sólido^{2,7-10}. En el caso de las IDP, la infección por VRS se asocia a un riesgo mayor de ingreso hospitalario y a una mortalidad más alta en pacientes afectados en comparación con pacientes con función inmune normal^{11,12}.

Las medidas de control ambiental son necesarias para reducir la transmisión del virus durante la temporada

epidémica en lactantes inmunodeprimidos hospitalizados. La profilaxis con palivizumab se recomienda en neonatos pretérmino de alto riesgo y en niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita. Aunque algunos autores han propuesto extender la profilaxis a neonatos con IDP, actualmente la administración sistemática de profilaxis no está recomendada en este grupo de riesgo^{2,13}. En algunos países, como Japón, la profilaxis con palivizumab está indicada durante la temporada del VRS en niños inmunodeprimidos y en niños con síndrome de Down, y se han publicado guías actualizadas sobre el uso de palivizumab en niños con inmunodeficiencia adquirida¹⁴.

Dadas las posibles repercusiones de la infección por VRS adquirida en la comunidad en niños muy pequeños con IDP, estos pacientes podrían beneficiarse especialmente de las estrategias preventivas. No obstante, para estimar la carga real de enfermedad de la infección por VRS en pacientes con IDP es necesario identificar a los pacientes con mayor riesgo de morbilidad por esta infección.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio no intervencionista fue evaluar la frecuencia del ingreso hospitalario por IRA asociada a VRS (ingreso IRA-VRS) en niños con IDP en España y evaluar parámetros clínicos de gravedad.

Métodos

Diseño y población de estudio

Estudio nacional transversal, ambispectivo, multicéntrico y observacional en niños con IDP que requirieron ingreso por IRA-VRS. El estudio se realizó en 15 hospitales que manejan niños con IDP en el territorio español. Se obtuvo autorización de las instituciones participantes y consentimiento informado de los padres o tutores legales de los niños con IDP hospitalizados por infección por VRS incluidos en el estudio. En el caso de pacientes fallecidos o pérdidas de seguimiento antes del inicio del estudio, no se requirió consentimiento informado. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética competentes y clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio observacional no postautorización.

Los criterios de inclusión fueron edad <5 años en el momento de ingreso por IRA-VRS y diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes IDP: inmunodeficiencias combinadas (IDC), inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas (IDCCS), desregulación inmune, defectos del número y función de las células fagocíticas (DNFCF), defectos de la inmunidad innata, o IDP bajo evaluación. El criterio de edad se estableció para garantizar el reclutamiento de una muestra de pacientes susceptibles con IDP y deficiencias de la inmunidad celular que no hubieran recibido muchos tratamientos farmacológicos.

Se excluyó a pacientes con otros tipos de IDP según la clasificación de la *International Union of Immunological Societies* (IUIS), ya que estas formas no se asocian a un riesgo mayor de ingreso por IRA-VRS. Los pacientes con infección por VIH, cardiopatía congénita clínicamente significativa con excepción del síndrome de DiGeorge (deleción 22q11) y/o que habían participado en un ensayo clínico o estudio experimental con medicamentos no se consideraron elegibles para el estudio.

El reclutamiento para la fase prospectiva comenzó en noviembre de 2015 y la última visita tuvo lugar en mayo de 2017. El período retrospectivo del estudio se extendió desde octubre de 2011 a abril de 2015, y el prospectivo, de noviembre de 2015 a mayo de 2017. El protocolo se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y las guías de buena práctica clínica.

Objetivos

El objetivo primario del estudio era determinar la incidencia del ingreso por IRA-VRS. Esta se calculó como sigue: número de niños con IDP en cualquiera de los grupos de estudio con al menos un ingreso por IRA-VRS / número de niños con IDP en seguimiento en hospitales participantes durante el período de estudio (octubre 2011-mayo 2017).

El objetivo secundario era evaluar la gravedad de IRA-VRS en cada grupo de pacientes según las siguientes variables: estancia hospitalaria (días), ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y estancia en la UCIP (días), necesidad y duración (días) de oxigenoterapia, necesidad y duración (días) de ventilación mecánica, necesidad y duración (días) de soporte vital, complicaciones asociadas y mortalidad.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas (%), a menos que se indique lo contrario, y las continuas, como mediana y rango intercuartílico (RIC). El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SAS®, versión 9.9.

Cálculo del tamaño muestral

Como el estudio era observacional, no se estableció una hipótesis con respecto a la que establecer la significación estadística o la presencia de correlación, y por lo tanto no fue necesario calcular el tamaño muestral requerido para alcanzar un poder estadístico determinado.

Resultados

Incidencia de ingreso por IRA-VRS y características de los pacientes

De los 439 pacientes con IDP seguidos en los centros participantes, 13 (3%) requirieron ingreso por IRA-VRS durante el período de estudio (tabla 1). Uno de ellos ingresó 2 veces por IRA-VRS. La infección por VRS se confirmó mediante inmunofluorescencia indirecta en 8 pacientes y por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en los 5 restantes.

Las características principales de los pacientes se resumen en las tablas 2 y 3. La edad mediana fue de 1,1 años (RIC: 0,0-2,2), y el 54% (7/13) eran varones. Con excepción de 2 niños nacidos pretérmino a las 35⁺⁶ y 36 semanas de gestación, respectivamente, todos los pacientes nacieron a término. La mediana del peso al nacer fue de 3,3 kg (RIC: 2,2-3,3). Casi todos los pacientes recibieron lactan-

Tabla 1 Frecuencia de hospitalización por infección respiratoria aguda por VRS según el tipo de inmunodeficiencia primaria

Tipo de IDP	Total pacientes (n = 439)	Ingreso por IRA-VRS (n = 13)	Total pacientes con IRA-VRS durante el ingreso (n = 16 ^a)
IDC	71	4 (6%)	6 (9%)
IDCCS	147	6 (4%)	6 (4%)
Desregulación inmune	59	1 (2%)	1 (2%)
DNFCF	61	1 (2%)	1 (2%)
Defectos de inmunidad innata	41	0 (0%)	0 (0%)
IDP bajo evaluación	60	1 (2%)	2 (3%)

DNFCF: defecto del número y función de las células fagocíticas; IDC: inmunodeficiencia combinada; IDCCS: inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas; IDP: inmunodeficiencia primaria; IRA: infección respiratoria aguda; VRS: virus respiratorio sincitial.

^a En 3 pacientes se confirmó infección por VRS durante la estancia hospitalaria, pero la infección no fue el motivo de ingreso. Estos 3 pacientes tenían infecciones nosocomiales.

Tabla 2 Características de los pacientes

Variable	n = 13
Edad (años), mediana [RIC]	1,6 [0,5-2,2]
Varón, n (%)	7 (54%)
Peso al nacer (kg), mediana [RIC]	3,2 [2,7-3,4]
Semanas de gestación, mediana [RIC]	39,1 [38,0-40,5]
Lactancia materna, n (%)	9 (69%)
Fórmula artificial, n (%)	10 (77%)
Inmunodeficiencia	
IDC, n (%)	4 (31%)
IDCCS, n (%)	6 (46%)
Desregulación inmune, n (%)	1 (8%)
DNFCF, n (%)	1 (8%)
Defecto de inmunidad innata, n (%)	0 (0%)
IDP bajo evaluación, n (%)	1 (8%)
Tratamiento de restitución con inmunoglobulina, n (%)	5 (39%)
Nivel valle de IgG (mg/dl), mediana [RIC]	701,0 [500,3-1.284,0]
Profilaxis frente a VRS ^a , n (%)	2 (15%)
Profilaxis antibiótica, n (%)	7 (54%)
Profilaxis antiviral, n (%)	3 (23%)
Profilaxis antifúngica, n (%)	4 (31%)
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	4 (31%)
Antecedente de infección respiratoria, n (%)	8 (62%)
Comorbilidades respiratorias	
Sibilancias, n (%)	3 (23%)
Anomalías anatómicas ^b , n (%)	1 (8%)
Otras comorbilidades, n (%)	8 (62%)

DNFCF: defecto del número y función de las células fagocíticas; IDC: inmunodeficiencia combinada; IDCCS: inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas; IDP: inmunodeficiencia primaria; IRA: infección respiratoria aguda; RIC: rango intercuartílico; VRS: virus respiratorio sincitial.

^a Dos pacientes recibieron profilaxis con palivizumab.

^b Traqueomalacia (estenosis del bronquio principal) y enfermedad pulmonar crónica en el paciente y tetralogía de Fallot con atresia pulmonar intervenida.

cia materna (9/13; 69%) así como fórmula artificial (10/13; 77%). Solo 3 pacientes (23%) tenían hermanos que iban al colegio o a la guardería.

Los tipos de IDP asociados a una frecuencia mayor de ingreso por IRA-VRS fueron la IDC (4/71; 5,5%) y la IDCCS (6/147; 4%). La incidencia de hospitalización por IRA-VRS fue muy similar en pacientes con desregulación inmune (1/59;

2%), DNFCF (1/61; 2%) e IDP bajo evaluación (1/60; 2%). Ninguno de los pacientes con defectos de la inmunidad innata (0/41) requirió ingreso por IRA-VRS.

También hubo 3 casos de infección nosocomial confirmada mediante la detección de VRS durante la estancia hospitalaria, pero el VRS no había sido el motivo de ingreso en estos pacientes (tabla 1).

Tabla 3 Características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados por infección por VRS

Paciente	Edad	Sexo	Edad gestacional	IDP	Tratamiento de IDP	Profilaxis con palivizumab	Estancia hospitalaria	Ventilación mecánica	Ingreso y estancia en la UCIP	Complicaciones durante el ingreso	Coinfección viral
1	6 m	V	39	IDC	Ig	No	23 d	Sí	Sí, 11 d	Neumonía	Citomegalovirus
2	2 a 3 m	M	41	Desregulación inmune	No	No	10 d	No	No	—	Adenovirus
3	7 m	M	41	IDCCS	No	Sí	6 d	No	No	Sobreinfección bacteriana	—
4	3 m	M	41 ^{*6}	IDCCS	No	No	7 d	No	No	—	—
5	2 a 2 m	M	35 ^{*6}	IDCCS	No	Sí	23 d	Sí	Sí, 5 d	Sobreinfección bacteriana	—
6	1 a 5 m	M	40	DNFCF	No	No	7 d	No	No	—	—
7	1 a 6 m	V	—	IDCCS	No	No	4 d	No	No	—	Influenza A
8	5 a 1 m	V	38	IDCCS	No	No	4 d	No	No	—	—
9	1 a 8 m	V	40	IDCCS	No	No	5 d	No	No	—	—
10	2 a 3 m	V	38	IDC	Ig	No	14 d	No	No	—	Adenovirus
11	4 m	V	39	IDC	Ig	No	101 d	Sí	Sí, 20 d	Neumonía, apnea, sobreinfección bacteriana	—
12	4 m	M	39	IDC	Ig	No	57 d	Sí	Sí. —	Neumonía	Citomegalovirus, parainfluenza tipo 3
13	3 a 10 m	V	36	IDP en estudio	Ig	No	6 d	No	No	—	—

A: años; d: días; DNFCF: defecto del número y función de las células fagocíticas; IDC: inmunodeficiencia combinada; IDCCS: inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas; IDP: inmunodeficiencia primaria; Ig: inmunoglobulina; IRA: infección respiratoria aguda; m: meses; M: mujer; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; V: varón; VRS: virus respiratorio sincitial.

Tratamiento de restitución con inmunoglobulinas y profilaxis frente a VRS

Cinco pacientes (38,8%) recibieron tratamiento con inmunoglobulinas para tratar la IDP, 2 durante el episodio de infección por VRS (niveles valle de IgG: 500,0 mg/dl y 1.056 mg/dl, respectivamente). En el grupo de pacientes para los que esta información estuvo disponible (11/13; 85%), el nivel valle mediano de IgG fue 701,1 mg/dl (RIC: 500,0-1.284,4).

Dos pacientes (15,5%) recibieron profilaxis con palivizumab durante el ingreso por IRA-VRS. Otros tres (23,3%) solo recibieron profilaxis con palivizumab en otras temporadas de VRS. De media, se administraron 6,6 dosis de palivizumab por paciente (RIC: 4,4-12,2). El número de dosis administradas se estableció a criterio del investigador: se administró un número menor a pacientes que recibieron profilaxis cuando la temporada de VRS tocaba a su fin, mientras que los números mayores correspondieron a pacientes que recibieron profilaxis dos temporadas consecutivas (principalmente pacientes con otras comorbilidades, como cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar).

De los 5 pacientes que recibieron profilaxis con palivizumab, 4 tenían diagnóstico de IDCCS, incluyendo cardiopatía congénita, y un paciente tenía IDP bajo investigación en el momento de estudio. Hubo un total de 6 pacientes con cardiopatías congénitas: 1 con atresia pulmonar con comunicación interventricular, 1 con tetralogía de Fallot, 1 con tetralogía de Fallot intervenida con comunicación interventricular residual, 1 con comunicación interventricular intervenida y 2 con otras cardiopatías congénitas.

De los 13 pacientes, 7 (54%) recibieron profilaxis antibacteriana, 3 (23%) profilaxis antiviral, 4 (31%) profilaxis antifúngica y 4 (31%) fármacos inmunosupresores durante el ingreso por IRA-VRS.

Duración del ingreso y tratamiento

La estancia hospitalaria mediana fue de 8,8 días (RIC: 6,6-23,3). Cuatro pacientes (30,0%) hospitalizados por IRA-VRS fueron ingresados en la UCIP durante su estancia por una mediana de 11,1 días (RIC: 5,5-20,0).

De los 13 pacientes, 9 (69,9%) requirieron oxigenoterapia por una mediana de 5,5 días (RIC: 4,4-15,5), 4 (31%) ventilación mecánica por una mediana de 15,5 días (RIC: 10,0-42,2) y 2 (15%) requirieron ventilación con presión continua en la vía aérea. En un paciente no se había documentado el tratamiento recibido durante la estancia hospitalaria. Un paciente (8%) requirió soporte inotrópico, y ninguno necesitó oxigenación por membrana extracorpórea, administración de surfactante o reanimación cardiopulmonar.

Aunque el uso de ribavirina continúa siendo debatido^{15,16}, 2 pacientes (15%) la recibieron: 1 (8%) en monoterapia y 1 (8%) combinado con palivizumab.

Complicaciones y coinfección

De los 13 pacientes, 5 (39%) desarrollaron complicaciones durante el ingreso. Tres pacientes (23%) desarrollaron neumonía y otros 3 (23%), sobreinfección bacteriana/fúngica. Los patógenos aislados en estos pacientes fueron

Haemophilus influenzae (n=1; 8%), *Klebsiella* spp. (n = 1; 8%), *Staphylococcus aureus* (n=1; 8%) y *Pneumocystis jirovecii* (n=1; 8%). El paciente con infección por *Pneumocystis jirovecii* tenía IDC.

Se detectó coinfección por citomegalovirus en 2 pacientes (15%), ambos con IDC. En 4 pacientes (31%) se detectaron otras coinfecciones virales: adenovirus en 2, influenza A en 1 y parainfluenza tipo 3 en 1.

Otro paciente que había sido sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos falleció de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. No hubo más fallecimientos.

Discusión

A nivel global, las IRA se encuentran aún entre las causas principales de morbimortalidad en niños menores de 5 años, y el VRS es el patógeno viral identificado con mayor frecuencia en niños con IRA. Se estima que el 10% de los episodios de infección por VRS requieren ingreso hospitalario. Shi et al.¹⁷ estimaron una tasa de hospitalización anual asociada a las IRA-VRS del 0,06% (intervalo de confianza del 95%: 0,0-0,05) en países desarrollados. En una encuesta nacional realizada en Japón, los niños con IDP tenían un riesgo 10 veces mayor de requerir ingreso por IRA-VRS (1,1% en un período de 10 años, o 15 pacientes de cada 910)¹⁸. En nuestro estudio, la tasa global de hospitalización por IRA-VRS en niños con una de las IDP que se consideran asociadas a un riesgo mayor de ingreso fue del 3,3% en un período de 5 años. Esto se aproximaba mucho a la frecuencia descrita en otros estudios, incluyendo el de Domínguez-Pinilla et al.¹⁹, que encontraron una tasa del 6,6% en menores de 15 años con inmunodeficiencia primaria o adquirida en un período de 5 años en un estudio unicéntrico retrospectivo realizado en España. Aun así, hay que considerar que solo uno de los pacientes tenía una IDP (IDCCS). Los 8 niños restantes tenían tumores sólidos (n=3) o neoplasias hematológicas (n=5). Aunque alrededor de un tercio de los pacientes en el estudio recibieron palivizumab, en concordancia con nuestros hallazgos, la mitad de la muestra tenía cardiopatías congénitas.

En nuestro estudio la estancia hospitalaria mediana fue de 8,8 días, muy inferior a las medianas reportadas en el estudio de Domínguez-Pinilla et al. (20 días)¹⁹ y en la encuesta nacional de pacientes con IDP en Japón (10,0 días)¹⁶, aunque superior a la estancia mediana descrita en niños en la población general ingresados por VRS (3 a 6,6 días)^{20,21}.

En una cohorte de 406 niños ingresados por infección por VRS en el período 1999-2007, Thorburn encontró una asociación entre las enfermedades preexistentes, incluyendo las IDP, y un aumento en el ingreso en la UCIP y en la mortalidad⁹. En un estudio de cohortes que incluyó a 117 pacientes pediátricos inmunodeprimidos con inmunodeficiencia primaria o adquirida e infección por VRS realizado entre 2006 y 2011, Asner et al.²² observaron una proporción de ingreso en la UCI superior al 20% y una mortalidad del 5%. Nuestros hallazgos fueron similares, ya que 4 de los pacientes hospitalizados por IRA-VRS en nuestro estudio (30,0%) requirieron ingreso en la UCIP durante su estancia, aunque no hubo muertes relacionadas con el VRS.

La inmunidad celular juega un papel más importante en el control de la mayoría de las infecciones virales que la

mediada por anticuerpos. En este sentido, se ha demostrado que deficiencias en las repuestas sistémicas de linfocitos T CD4+ y CD8+ podrían contribuir a la susceptibilidad al VRS en ancianos, cuyos niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el VRS son menores que los detectados en adultos más jóvenes^{23,24}. Los agentes inmunosupresores prescritos a receptores de trasplantes de órganos sólidos también podrían ejercer un efecto inhibitorio en las células T, afectando la capacidad de estos pacientes de combatir las infecciones oportunistas por VRS, lo que contribuiría a una mayor gravedad²⁵. De manera similar, los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos también tienen un riesgo aumentado de infección grave por VRS, y la linfocitopenia periférica se ha identificado como un factor de riesgo específico de IVRB por VRS²⁶⁻²⁸. Por añadidura, los linfocitos T CD4+ convencionales de lactantes infectados por VRS producen pocas cantidades de IL-2, que es necesaria para la generación efectiva de células T CD8+ efectoras y de memoria^{29,30}. En nuestro estudio, casi el 80% de los pacientes ingresados por IRA-VRS tenían una IDC o IDCCS, ambas clasificaciones que incluyen inmunodeficiencias celulares.

Una de las limitaciones del estudio fue su diseño, ya que no se recogieron datos sobre pacientes con IDP no ingresados.

La baja tasa de hospitalización por IRA-VRS en niños con IDP también supuso una barrera en la identificación de factores de riesgo de IRA-VRS. Por consiguiente, no se pudo alcanzar el objetivo secundario del estudio, que era evaluar la gravedad de la IRA-VRS en base a factores de riesgo asociados significativamente a esta entidad en la literatura previa, como la prematuridad y el bajo peso al nacer³¹.

La baja tasa de hospitalización fue similar a la tasa observada en los prematuros tardíos, pero las comorbilidades difieren significativamente en niños con IDP^{32,33}. Además, la tasa de hospitalización por IRA-VRS en niños con IDP podría ser aún mayor, ya que los niños con deficiencias de anticuerpos, excluidos de este estudio, podrían representar un número adicional de ingresos por VRS. No obstante, también hay que tener en cuenta que las comorbilidades podrían contribuir a la necesidad de ingreso y al desarrollo de IRA-VRS grave y, por lo tanto, a un riesgo mayor de enfermedad grave.

En conclusión, dentro del total de pacientes con IDP, las infecciones por VRS que requieren ingreso son más frecuentes en pacientes con IDC o IDCCS. En estos pacientes ha de prestarse especial atención a la prevención de la infección por VRS.

Los resultados del estudio sugieren que la implementación de medidas para la prevención de la infección nosocomial por VRS en pacientes pediátricos con IDP debería ser obligatoria durante las temporadas epidémicas. Son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

Financiación

El estudio fue financiado por AbbVie. AbbVie participó en el diseño e implementación del estudio, la interpretación de datos y la revisión y aprobación del manuscrito para su publicación. Los autores no recibieron honorarios o remuneración de ningún tipo por su participación en el estudio.

Contribuciones de los autores

Los doctores Luis Ignacio González-Granado, Andrea Martín-Nalda y Pere Soler-Palacín concibieron y diseñaron el estudio, participaron en la recogida de datos, realizaron el análisis inicial y redactaron y revisaron la versión inicial del manuscrito.

Los doctores Laia Alsina, Olaf Neth, Manuel Santamaría y el grupo SENTIR contribuyeron a la recogida de datos y a la revisión del manuscrito.

Todos los autores aprobaron la versión definitiva del manuscrito para su publicación y se hacen responsables de todos los aspectos relacionados con el trabajo.

Conflicto de intereses

Todos los autores manifiestan que no tienen relaciones financieras que declarar relevantes a este artículo.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a los siguientes profesionales por sus contribuciones:

Dra. Ángela Deyà-Martínez, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Dra. Laura Ibáñez Beltrán y Dra. María Ángeles Macia Escriche, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Dra. Irene Rivero Calle y Dra. Alexandra Regueiro García, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Dr. Peter Olbrich y Dra. Paula Sánchez Moreno, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Dr. Félix Lorente Toledano y Dra. Susana Riesco Riesco, Hospital Universitario de Salamanca.

Dr. Jesús Ruiz Contreras y Dra. Nerea Salmón-Rodríguez, Instituto de Investigación 12 de Octubre, Madrid.

Dra. Laura Butragueño y Dra. Sara Micozzi, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Dra. Ana Méndez Echevarría, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Dra. Celia Gil, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Dr. José Manuel Rumbao Aguirre, Hospital Reina Sofía, Córdoba.

También damos las gracias a Dr. Ernesto Estefanía (Pivotal, S.L.U.) por su contribución al manuscrito.

AbbVie financió los servicios de redacción médica.

Anexo 3. Integrantes del Grupo SENTIR

Luis Ignacio González-Granado, Unidad de Inmunodeficiencias, Pediatría, Instituto de Investigación 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

Andrea Martín-Nalda y Pere Soler-Palacín, Grupo de Investigación de Infección en el Paciente Pediátrico Inmunoprimido, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona,

España; Centro Jeffrey Modell para Diagnóstico e Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, Barcelona, España.

Laia Alsina, Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias, Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España; Universitat de Barcelona, Barcelona, España; Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Olaf Neth, Sección de Enfermedades Infecciosas, Reumatología e Inmunología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, España.

Manuel Santamaría, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba, España.

María Carmen Carreras Gil de Santivañes, Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Teresa del Rosal, Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España.

María Elena Seoane Reula, Servicio de Inmuno-Alergia Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Pilar Llobet Agulló, Servicio de Pediatría, Fundació Privada Hospital Asil de Granollers, Barcelona, España.

Sonia de Arriba, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Juan Luis Santos, Sección de Urgencias de Pediatría, Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias, Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves, Granada, España.

José Domingo Moure González, Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España.

José Tomás Ramos, Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Universidad Complutense, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España.

Joaquín Dueñas Morales, Unidad de Pediatría General, Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España; Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, España.

Bibliografía

1. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354:847–52.
2. Lanari M, Vandini S, Capretti MG, Lazzarotto T, Faldella G. Respiratory syncytial virus infections in infants affected by primary immunodeficiency. *J Immunol Res*. 2014;2014:850831.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545–55.
4. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:481–502.
5. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, 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.
6. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144–54.
7. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: Hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:222–42.
8. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10:148–53.
9. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009;94:99–103.
10. Choi JH, Choi EH, Kang HJ, Park KD, Park SS, Shin HY, et al. Respiratory viral infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Korean Med Sci*. 2013;28:36–41.
11. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:810–7.
12. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, el Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1872–80.
13. Gaboli M, de la Cruz OA, de Agüero MI, Moreno-Galdó A, Pérez GP, de Querol MS. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: A Delphi study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:490–502.
14. Mori M, Morio T, Ito S, Morimoto A, Ota S, Mizuta K, et al. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother*. 2014;20:455–9.
15. Mejías A, Ramilo O. New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *J Infect*. 2015;71 Suppl 1:S80–7.
16. Alansari K, Toaimah FH, Almater DH, el Tatawy LA, Davidson BL, Qusad MM. Monoclonal antibody treatment of RSV bronchiolitis in young infants: A randomized trial. *Pediatrics*. 2019;143:e20182308.
17. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946–58.
18. Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, et al. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect*. 2016;73:358–68.
19. Domínguez-Pinilla N, Belda Hofheinz S, Vivanco Martínez JL, Baro-Fernández M, Ruiz-Contreras J, González-Granado LI. Respiratory syncytial virus in immunocompromised patients in a pediatric hospital: 5 years experience. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:35–40.
20. Srumsiri R, Kubo H, Mahlich J. Hospitalization costs and length of stay of Japanese children with respiratory syncytial virus: A structural equation modeling approach. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11491.
21. Helfrich AM, Nylund CM, Eberly MD, Eide MB, Stagliano DR. Healthy late-preterm infants born 33–36⁺ weeks gestational age have higher risk for respiratory syncytial virus hospitalization. *Early Hum Dev*. 2015;91:541–6.
22. Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-

- related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1073–6.
23. Cherukuri A, Patton K, Gasser RA Jr, Zuo F, Woo J, Esser MT, et al. Adults 65 years old and older have reduced numbers of functional memory T cells to respiratory syncytial virus fusion protein. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:239–47.
 24. de Bree GJ, Heidema J, van Leeuwen EM, van Bleek GM, Jonkers RE, Jansen HM, et al. Respiratory syncytial virus-specific CD8+ memory T cell responses in elderly persons. *J Infect Dis.* 2005;191:1710–8.
 25. Duncan MD, Wilkes DS. Transplant-related immunosuppression: A review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:449–55.
 26. Renaud C, Xie H, Seo S, Kuypers J, Cent A, Corey L, et al. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1220–6.
 27. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: A prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:479–84.
 28. Vakil E, Sheshadri A, Faiz SA, Shah DP, Zhu Y, Li L, et al. Risk factors for mortality after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in adults with hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis.* 2018;20:e12994.
 29. Sananez I, Raiden S, Erra-Díaz F, De Lillo L, Holgado MP, Geffner J, et al. Dampening of IL-2 function in infants with severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis.* 2018;218:75–83.
 30. Williams MA, Tyznik AJ, Bevan MJ. Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8+ memory T cells. *Nature.* 2006;441:890–3.
 31. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5:020416.
 32. Natarajan G, Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol.* 2016;33:305–17.
 33. Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW. Prevalence and outcomes of primary immunodeficiency in hospitalized children in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1705–10.e1.