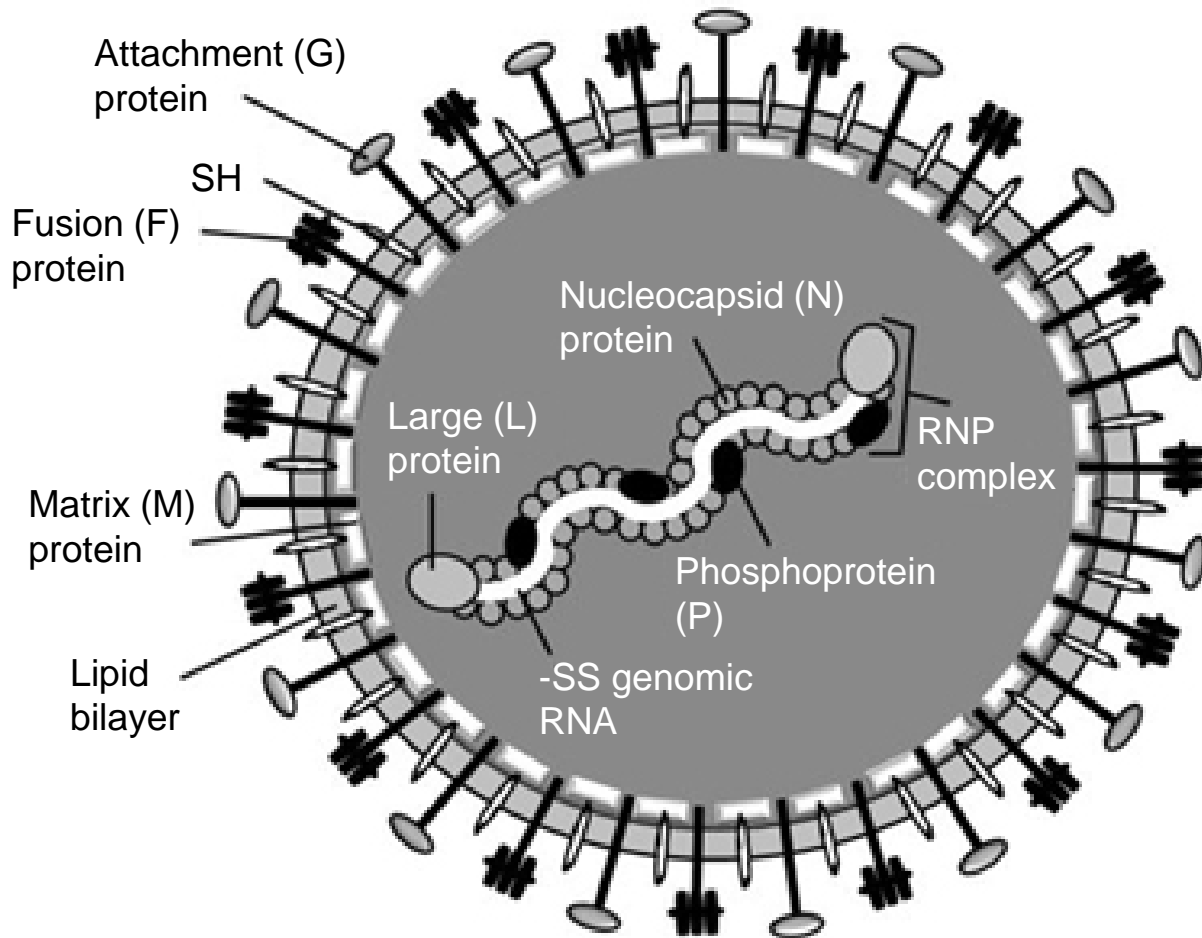


A young boy with short brown hair, wearing a bright green hooded sweatshirt, is shown in profile from the waist up. He is blowing a stream of colorful bubbles. The background is a warm, out-of-focus golden-brown color, suggesting a sunset or sunrise. The text is overlaid on the right side of the image.

# II JORNADA SOBRE BRONQUIOLITIS EN ESPAÑA

La mejora de la salud infantil mediante acciones de salud pública.  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.  
Madrid, 26 de septiembre de 2014

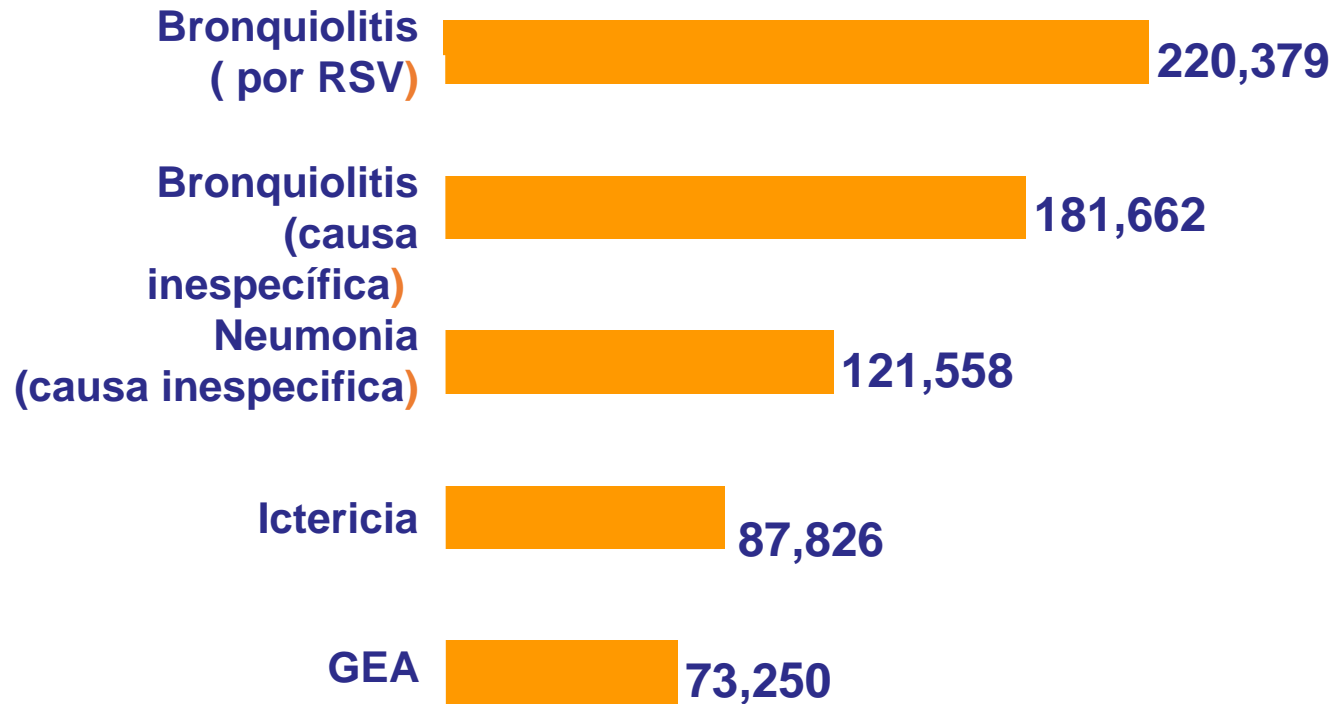
# El Virus Respiratorio Sincitial



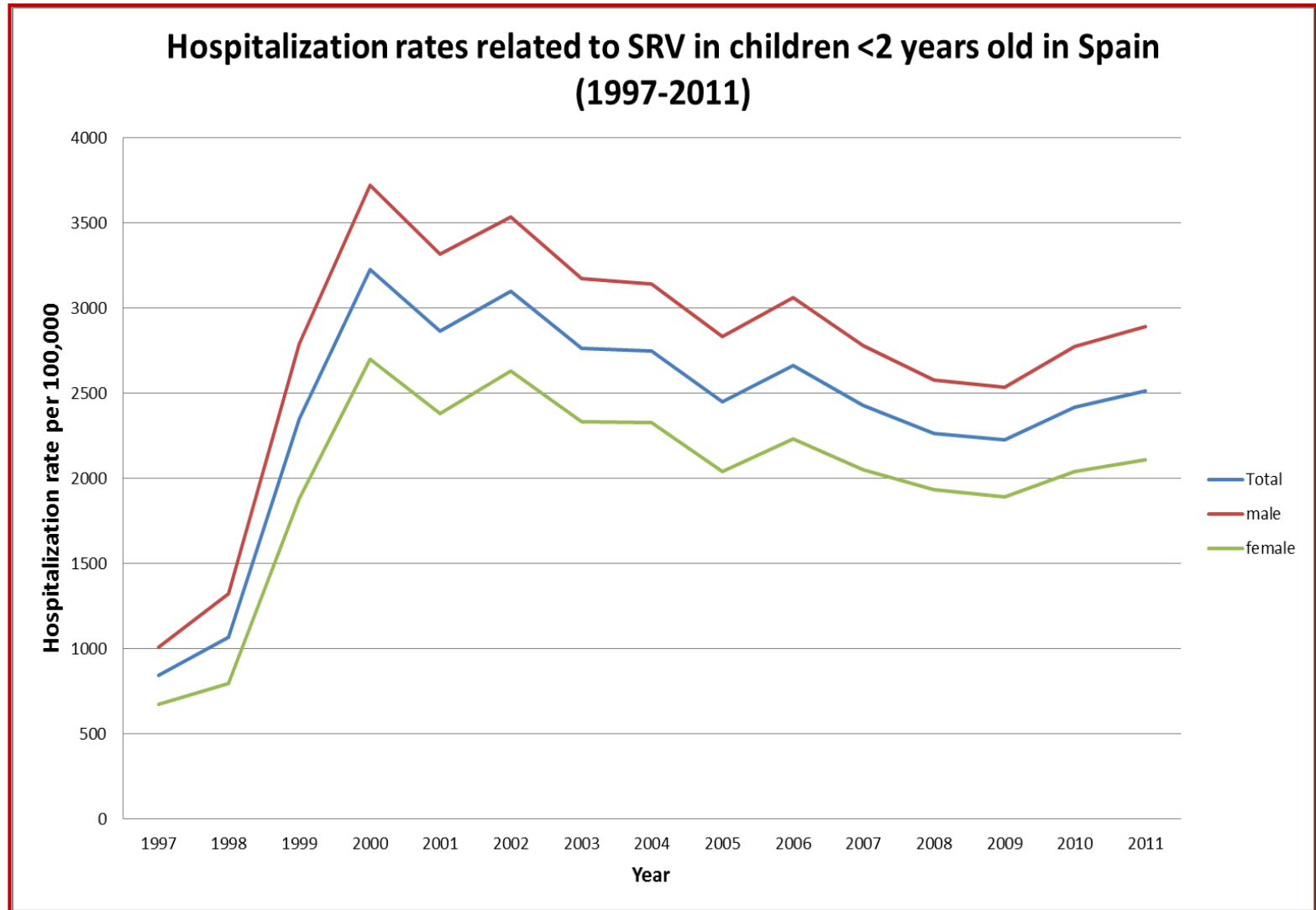
*Empey KM, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 1258-67*



## CAUSAS DE HOSPITALIZACION EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO



# Tasas de hospitalización en España



## VRS y gravedad

---

VRS es la causa mas frecuente de bronquiolitis en los lactantes

La mayoría de los lactantes ingresados por bronquiolitis VRS son niños sanos sin enfermedades subyacentes

Actualmente es imposible predecir la evolución de la enfermedad y no hay resultados concluyentes con ningún biomarcador.

## VRS y gravedad

---

Se han sugerido numerosas causas que pueden condicionar la gravedad de la enfermedad: la carga viral, la existencia o no de coinfecciones, los niveles de vitamina D en sangre, la susceptibilidad genética o la intensidad o calidad de la respuesta inmune y la interacción entre el huésped y el virus

## Coinfecciones virales

Estudio	N	Virus, comparaciones y desenlaces
GB <sup>1</sup>	196	Infecciones duales de hMPV y VSR 10 veces más riesgo de ser ingresado en la UCIP
Francia <sup>2</sup>	209	Duración de la hospitalización: VSR > RV VSR > hMPV; VSR > coinfección VSR/RV
Francia <sup>3</sup>	180	Co-infecciones 2,9 mayor riesgo de ingreso en la UCIP (VSR/RV; VSR/hMPV)
China <sup>4</sup>	112	VSR único vs. co-infecciones: no hay diferencias en la hospitalización; ingreso en la UCIP y citoquinas inflamatorias

1. Semple MG, et al. J Infect Dis 2005;191:382–6.

2. Marguet C, et al. PLoS One 2009;4:e4596.

3. Richard N, et al. Pediatr Infect Dis J 2008;27:213–7.

4. Yu D, et al. J Pediatr Infect Dis 2010;5:255–61.

# Carga viral

Año del Estudio	Población del Estudio	N	Ensayo	Observación
Sheeran 1999 <sup>1</sup>	Intubado vs no intubado	28	Ensayo de placa	No hay diferencias
Wright 2002 <sup>2</sup>	Riesgo bajo y alto	77	Ensayo de placa	No hay correlación
DeVincenzo 2005 <sup>3</sup>	Sano y pretérmino	141	Ensayo de placa assay	(+) correlación tiempo de hosp, fallo respiratorio
Fodha 2007 <sup>4</sup>	Sano y pretérmino	81	RT-PCR	Asociada a la gravedad(frecuencia resp, hosp, UCI)
Martin 2008 <sup>5</sup>	Riesgo bajo y alto	418	RT-PCR	(-) correlación hosp, uso de antibióticos, frecuencia resp
Houben 2010 <sup>6</sup>	Sano	30	RT-PCR	(+) correlación con la puntuación de gravedad de la enfermedad

1. Sheeran, et al. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:115.

2. Wright, et al. *J Infect Dis* 2002;185:1011.

3. DeVincenzo, et al. *J Infect Dis* 2005;191:1861.

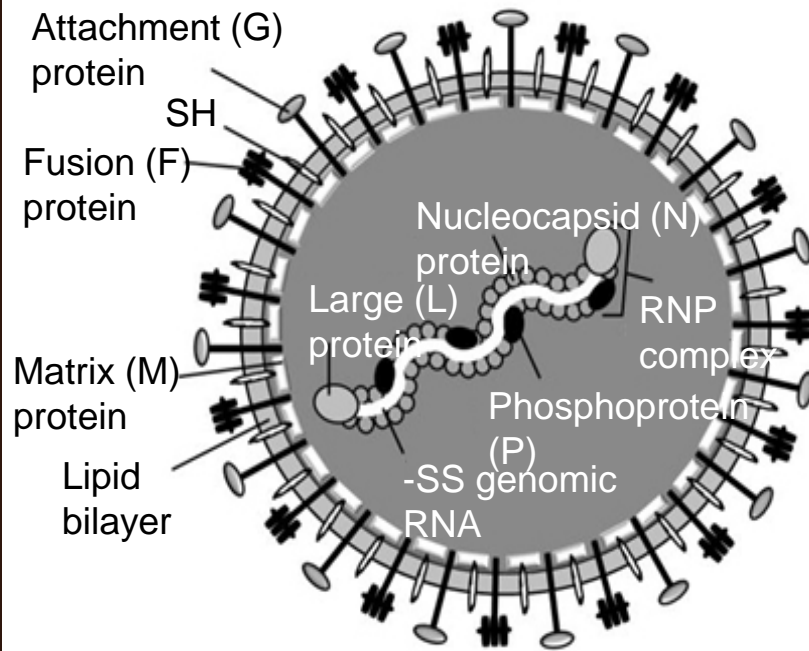
4. Fodha, et al. *J Med Virol* 2007;79:1951.

5. Martin, et al. *Diag Microb Infect Dis* 2008;62:382.

6. Houben, et al. *J Med Virol* 2010;82:1266.



# Genotipos VRS



-EL VRS se divide en dos subgrupos A y B en relación a su reacción frente a los anticuerpos monoclonales.

-La influencia de los subtipos virales en la gravedad de la infección no está clara en la actualidad.

-Bermejo et al publican en 2008 el perfil de 27 mediadores inmunológicos en aspirados nasales en lactantes ingresados por bronquiolitis debida a VRS demostrando que dicho perfil en secreciones respiratorias es muy similar en ambos subgrupos A y B con elevación de citoquinas y quemocinas Th1 y Th2 en ambos casos



# Genética de la susceptibilidad al VRS

- Herencia 22%<sup>1</sup>
- Asociación predominante con genes relacionados con la inmunidad innata<sup>2</sup>
- TLR4 Asp299Gly se asocia con riesgo elevado de bronquiolitis grave por VRS<sup>3</sup>
- Asp299Gly en poblaciones de alto riesgo: heterocigotos en casos versus controles: 90% v 10%<sup>4</sup>
- TLR4 Asp299Gly no se asocia con riesgo de infección grave<sup>5,6</sup>
- Asociación positiva/negativa entre TLR4 Asp299Gly y riesgo de VRS grave fue dependiente del año de la epidemia en un análisis post hoc<sup>6</sup>

1. Thomsen SF, et al. *Pediatrics* 2008; 121: 493-6.

2. Janssen R, et al. *J Infect Dis* 2007; 196: 826-34.

3. Tal G, et al. *J Infect Dis* 2004; 189: 2057-63.

4.-Awomoyi AA, et al. *J Immunol* 2007; 179: 3171-7.

5.-Douville RN, et al. *PloS One* 2010; 5: e12087.

6.-Löfgren J, et al. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 687-92.



## Evidencias de la vitamina D en la infección VRS

- Picos de incidencia VRS en invierno<sup>1</sup>
- Los polimorfismos de los receptores de la vitamina D se asocian con infección grave por VRS<sup>2</sup>
- *In vitro*, la vitamina D atenúa la inflamación inducida por VRS, sin afectar al aclaramiento viral<sup>3</sup>
- Los lactantes con infección grave por VRS tienen concentraciones plasmáticas inferiores de vitamina D<sup>4</sup>

1. Grant WB. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 853.

2. Janssen R, et al. *J Infect Dis* 2007; 196: 826-34.

3. Hansdottir S, et al. *J Immunol* 2010; 184: 965-74.

4. McNally JD, et al. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 981-8.

# VRS y gravedad

- La calidad o intensidad de la respuesta immune y la gravedad Mejias y Ramilo han publicado que una “inmunoparalisis” en la respuesta inflamatoria frente a VRS es lo que explicaria la gravedad de la bronquioltis, de una manera similar a lo que ocurre en las sepsis bacterianas, donde una menor respuesta con menor leucocitosis o menos parametros inflamatorios en LCR o sangre se asocian con peor evolucion de la enfermedad

# Tratamiento de la bronquiolitis

---

- Acción directa contra el virus
  - Antivirales: ribavirina
  - Anticuerpos: palivizumab
- Control de la respuesta inflamatoria
  - Corticosteroides
  - Antileucotrienos
- Control de los síntomas
  - Líquidos IV
  - Oxígeno
  - Broncodilatadores

# Oxígeno suplementario

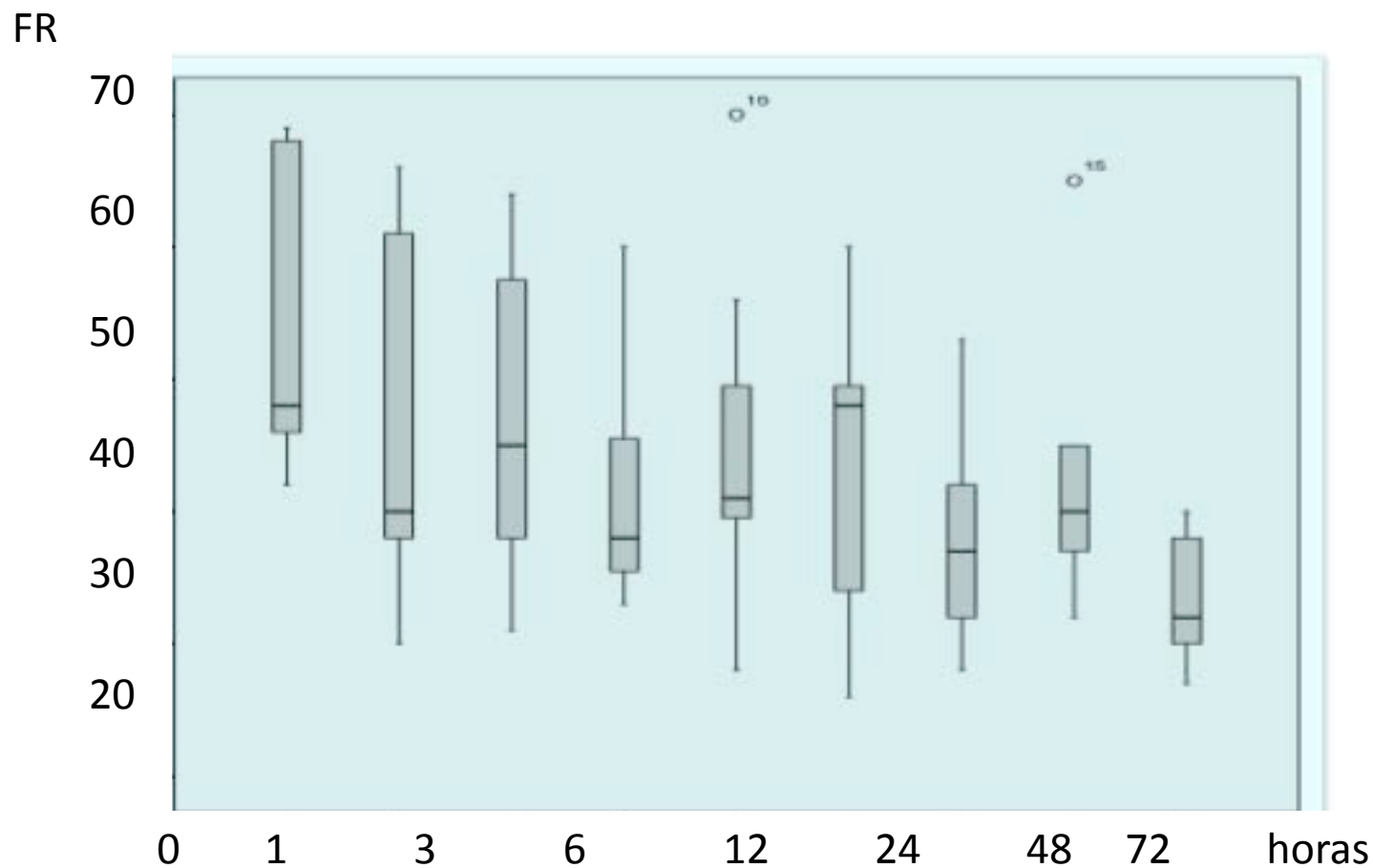
- La administración de oxígeno está indicada solamente si la saturación transcutánea de O<sub>2</sub> se encuentra persistentemente por debajo de 90%, en lactantes previamente sanos. El O<sub>2</sub> se puede suspender cuando la saturación se encuentra por encima de 91%, el paciente tolera la alimentación y tiene mínimo distress respiratorio.

*Recomendación con nivel de evidencia D*

- No es necesaria la medición continua de la Sat O<sub>2</sub> cuando el paciente mejora, excepto si tiene historia de enfermedades cardíacas o pulmonares con repercusión hemodinámica

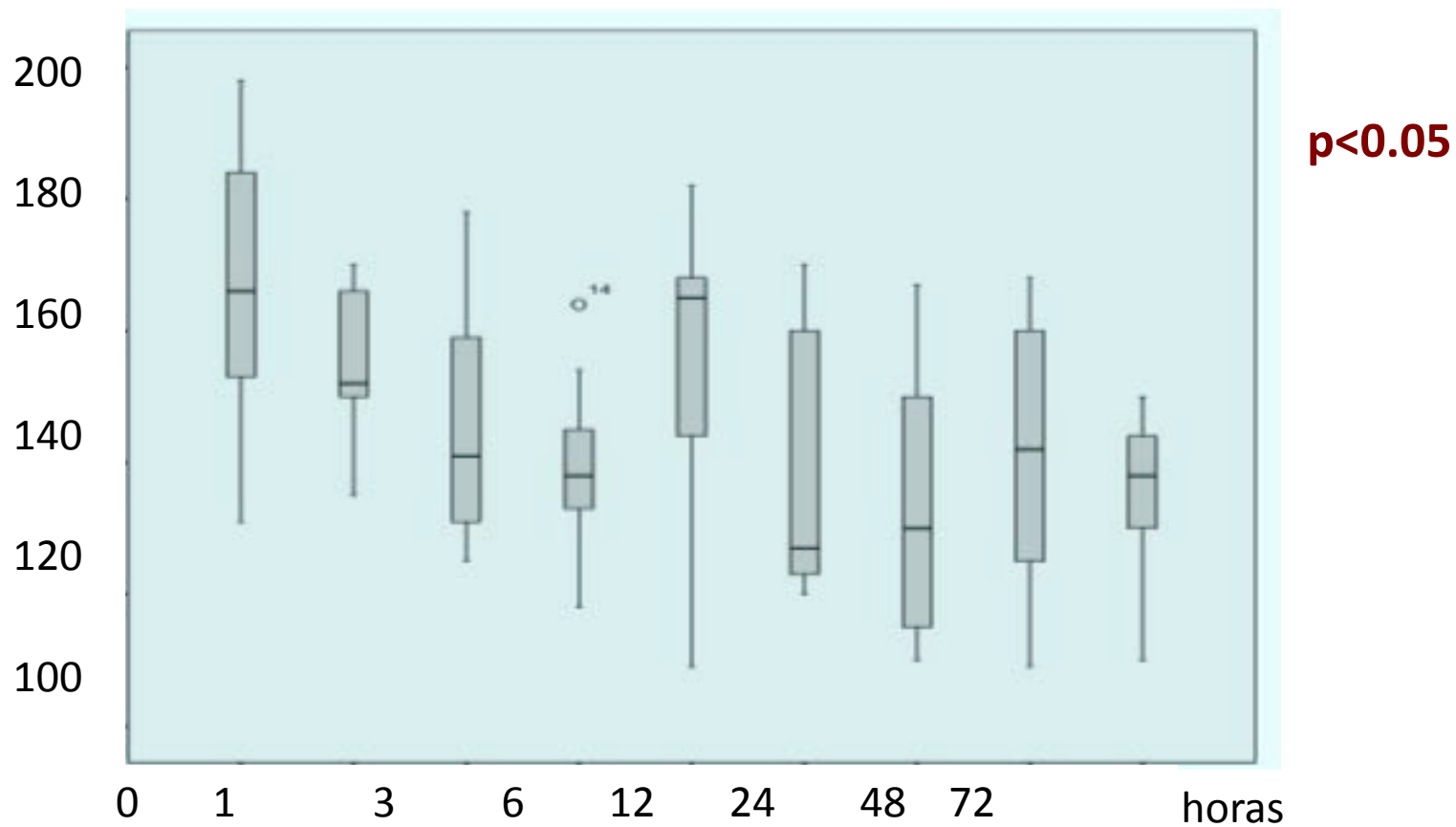
*Recomendación con nivel de evidencia B*

## Evolución FR



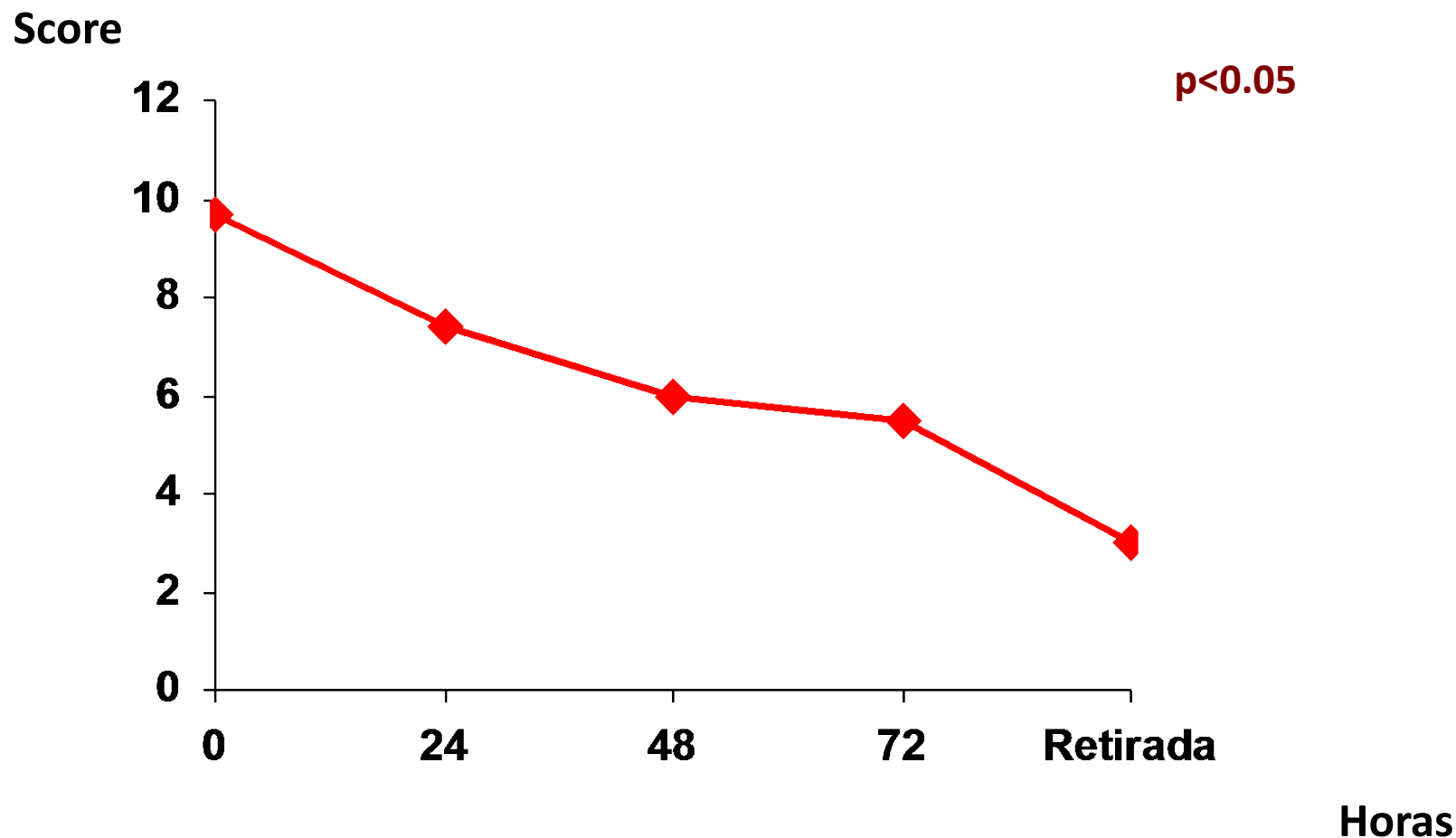
**p<0.05**

## Evolución FC





## Disminución del Score de Wood-Downes a lo largo del tiempo



## Ingreso en UCIP tras implantación del alto flujo de O2

	2006-2009	2011-2012	p
n	1000	300	
S. Wood-Downes	6	5.8	
Estancia media	<b>5.5</b>	<b>3.8</b>	<b>&lt;0.05</b>
UCIP	<b>13%</b>	<b>5%</b>	<b>&lt;0.01</b>

## SSF hipertónico

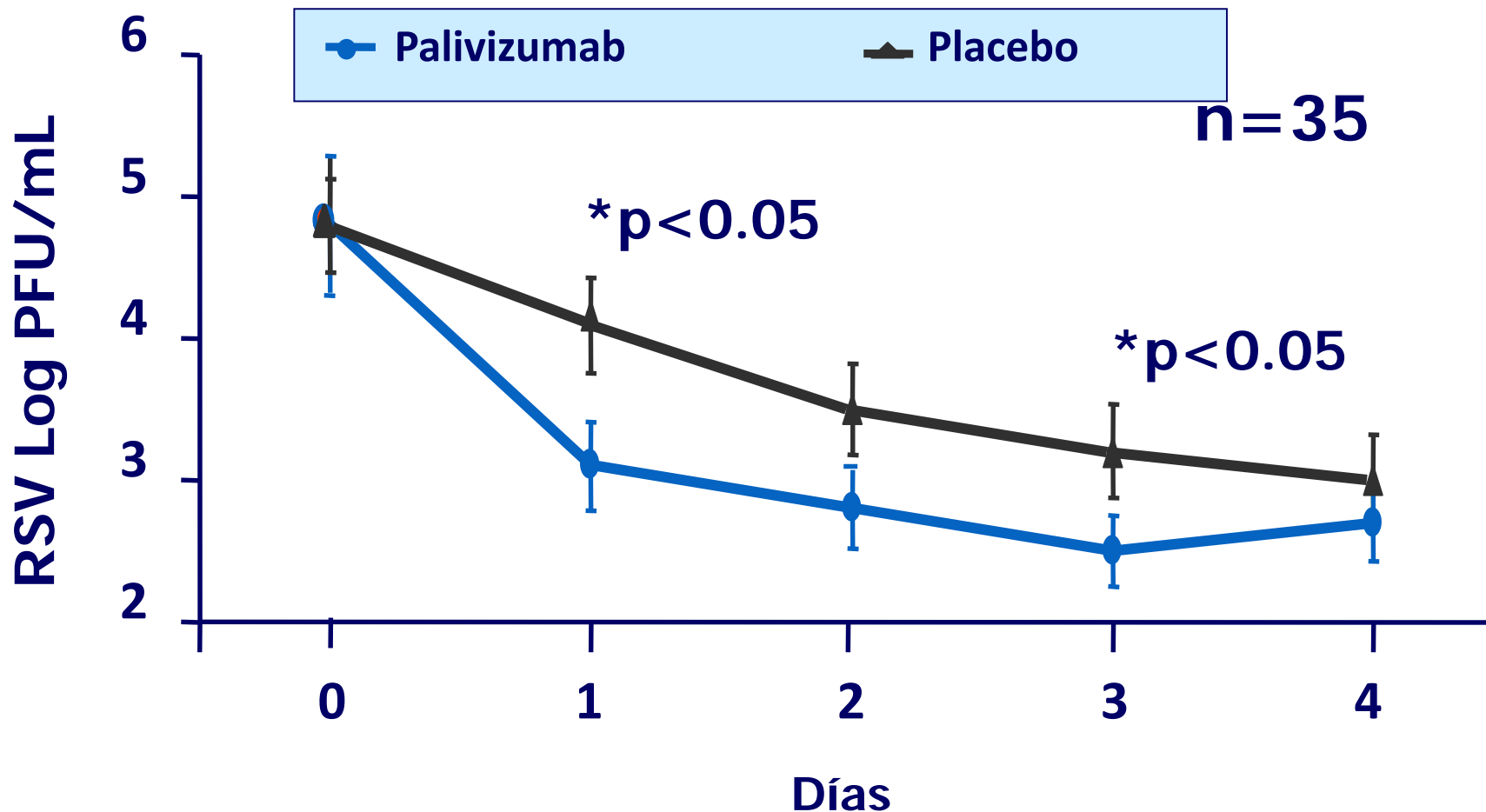
---

- Fisiopatología: Edema de mucosa, tejido necrótico y aumento de las secreciones
- SSF aumenta la depuración mucociliar, disminuye la viscosidad de la mucosidad, disminuye el edema de pared, libera PGE2 que estimula la motilidad ciliar
- 4 ensayos clínicos:SSF3%+ adrenalina nebulizada:
  - disminuye los scores de gravedad
  - disminuye los días de hospitalización

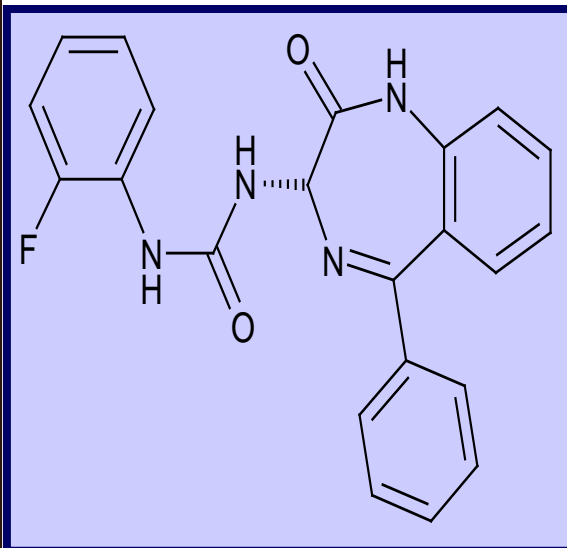
*Mandelberg A. Isr Med Assoc J.2006 Mar;8(3):169-73*



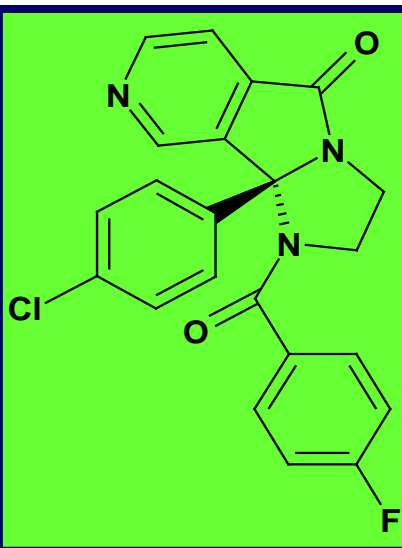
## Tratamiento con Palivizumab iv



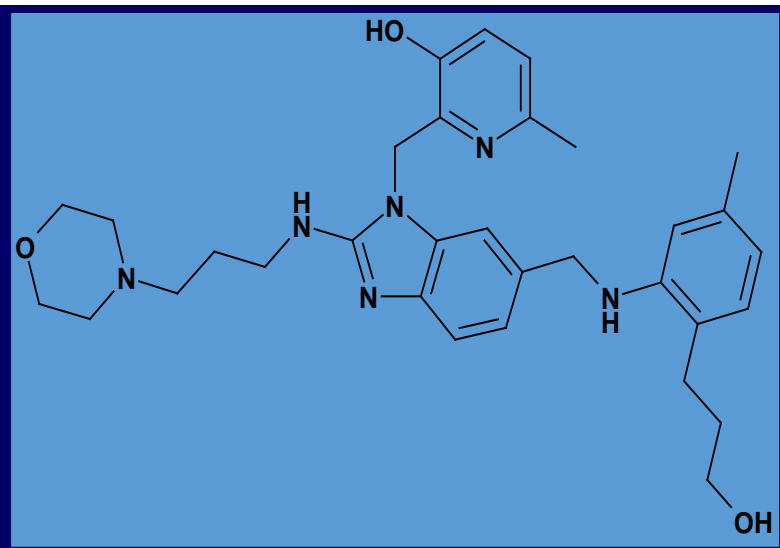
## Antivirals for RSV: Small molecules



RSV604  
(Arrow/Novartis)



BTA9881  
(Biota/Medl)



TMC353121  
(J&J/Tibotec)

# Retos para el desarrollo de una vacuna

---

- Actualmente no hay vacuna disponible
- ¿A quién vacunar?
- Definir adecuadamente la población “target”
- Interferencia de la vacuna con los anticuerpos maternos
- Inmunidad natural poco eficaz frente a la infección
- Vacuna poco eficaz y poco segura en la década de los ‘60

# II JORNADA SOBRE BRONQUIOLITIS EN ESPAÑA

Proceso Asistencial Integrado



# Diseño del proceso

Actividades (ámbito asistencial)	Características de calidad (Recomendaciones)
<b>1. Niño <math>\leq</math> 2 años asintomático</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Población no en riesgo</li> </ul>	Medidas higiénicas (Anexo 1).
<ul style="list-style-type: none"> <li>Población en riesgo Ámbito: consulta neonatología / especialidad pediátrica  Personal: médico responsable</li> </ul>	Medidas higiénicas (Anexo 1). <b>Palivizumab</b> (anticuerpo monoclonal frente al VRS), 15 mg/Kg IM, administrado mensualmente de Noviembre a Marzo.
<b>2. Niño <math>\leq</math> 2 años sintomático. Evaluación inicial</b> (auscultación pulmonar patológica con síntomas de infección respiratoria viral con síntomas de infección respiratoria viral, rinitis y tos en época epidémica) Ámbito: consulta de atención primaria, servicio de urgencias (hospitalario o extrahospitalario) Personal: Médico responsable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesis y exploración: valoración de la gravedad y factores de riesgo para derivar (o no) al hospital (se recomienda lavados de fosas nasales antes de valorar la gravedad del paciente).</li> <li>La radiografía de tórax está indicada solo en caso de dudas diagnósticas, enfermedad previa cardiopulmonar ó empeoramiento brusco.</li> <li>No se recomienda la realización sistemática de una prueba de detección de virus en la valoración de los pacientes con BA, porque no modifica su tratamiento.</li> </ul>
<b>2.1. Criterios de derivación a centro hospitalario</b> Si se trata de una bronquiolitis grave, se intentará derivar a un hospital que cuente con unidad de cuidados intensivos. El transporte será siempre medicalizado. Los niños con bronquiolitis no ingresan en una unidad de neonatología, sin posibilidad de aislamiento respiratorio, al menos en nuestro medio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechazo de alimento o intolerancia digestiva (ingesta aproximada inferior al 50% de lo habitual).</li> <li>Deshidratación.</li> <li>Letargia.</li> <li>Historia de apnea.</li> <li>Taquipnea para su edad (<math>\geq 20\%</math>).</li> <li>Dificultad respiratoria moderada o grave (quejido, aleteo nasal, tiraje o cianosis).</li> <li>Saturación de oxígeno <math>&lt; 92-94\%</math> en aire ambiente (Se recomienda determinar la saturación de oxígeno por pulsioximetría -SpO2- en la valoración inicial de los pacientes con BA).</li> <li>Cuando el diagnóstico sea dudoso (diagnóstico diferencial con otras patologías graves).</li> <li>Presencia de patología de base grave</li> </ul>
<b>2.2. Factores a considerar para remitir a un paciente a un centro hospitalario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad (<math>&lt; 3</math> meses).</li> <li>Presencia de comorbilidades.</li> <li>Progresión rápida de los síntomas en las últimas 24 horas</li> <li>Situación socioeconómica del entorno, factores geográficos y dificultad de transporte.</li> </ul>



# Diseño del proceso

<p><b>1. Manejo hospitalario</b>          Ámbito: hospitalización          Personal: Médico y Enfermera responsable</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Oxígeno:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La decisión de administrar oxígeno se debe basar en la valoración conjunta de los signos de dificultad respiratoria y la saturación de oxígeno por pulsioximetría.</li> <li>▪ Los niños con dificultad respiratoria grave y/o cianosis y/o <math>SpO_2 \leq 92\%</math> deben recibir oxígeno suplementario.</li> <li>▪ Considerar retirar la suplementación de oxígeno cuando la <math>SpO_2</math> permanece de forma constante <math>&gt; 94\%</math> en aire ambiente.</li> <li>▪ Es recomendable una adecuada preparación del oxígeno (calentamiento y humidificación).</li> <li>▪ Aportación del oxígeno de alto flujo humidificado y caliente en los casos moderados graves en las plantas de hospitalización.</li> <li>▪ Algunos ensayos comparan la SNG (Synthetic Natural Gas) con la hidratación iv en la BA, concluyendo que no hay diferencias en estancia media y otros aspectos aunque parece más coste efectiva la SNG.</li> </ul> </li> <li><b>2. Ventilación no invasiva y ventilación convencional:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se debe considerar la ventilación no invasiva en aquellos pacientes con BA con insuficiencia respiratoria a pesar del tratamiento médico.</li> <li>▪ Se puede considerar SSF 3%. Aunque no ha demostrado efectividad clara se usa frecuentemente.</li> </ul> </li> <li><b>3. Monitorización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitorizar la FC y la FR sobre todo en la fase aguda de la enfermedad.</li> <li>▪ Monitorización <math>SpO_2</math> continua en las primeras 24-48 horas. Suspender cuando presenta mejoría clínica y se ha retirado el <math>O_2</math>.</li> <li>▪ Los niños con comorbilidades de riesgo (cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, hipertensión pulmonar, enfermedad neuromuscular, neumopatía dependiente de oxígeno e inmunodeficiencia) necesitan una mayor monitorización cuando se está retirando el oxígeno.</li> </ul> </li> <li><b>4.</b> La determinación no invasiva de los niveles de <math>CO_2</math> en los pacientes con BA moderada o grave puede ser de utilidad, especialmente en los pacientes que reciben soporte ventilatorio.</li> <li><b>5. Rx de torax:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indicada solamente en caso de evolución tórpida o sospecha de sobreinfección bacteriana.</li> </ul> </li> <li><b>6.</b> La alimentación por sonda nasogástrica puede ser una opción en los niños en riesgo de deshidratación o con dificultad respiratoria progresiva.</li> <li><b>7.</b> En los niños más graves, especialmente en los que la progresión de la enfermedad haga pensar que pueden requerir intubación endotraqueal, se recomienda canalizar una vía e hidratar por vía endovenosa.</li> <li><b>8.</b> Los pacientes con BA pueden presentar síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. No se recomienda de rutina controlar los iones en sangre, salvo que exista sospecha clínica.</li> <li><b>9.</b> En pacientes inmunodeprimidos, trasplantados de MO y otros órganos sólidos está indicado Ribavirina inhalada o iv asociada o no a palivizumab iv.</li> </ol>
<p><b>2. Criterios de ingreso en Cuidados Intensivos</b>          Ámbito: Hospitalización          Personal: Médico responsable</p>	<p>Se indica ingreso en Cuidados Intensivos si existe incapacidad para mantener la saturación de oxígeno a pesar de oxigenoterapia en aumento, si existe un deterioro del estado respiratorio con signos de distrés respiratorio en aumento o signos de agotamiento y si el paciente presenta apneas recurrentes.</p>

# Diseño del proceso

<p><b>2.1. Ausencia de criterios de derivación. Manejo extrahospitalario</b>          Ámbito: consulta de atención primaria, servicio de urgencias          Personal: Médico responsable</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Informar a los padres sobre el manejo de la BA y los motivos para volver a consulta.</li> <li>2. <b>Tratamiento de soporte, hidratación y nutrición:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas posturales (elevación de la cabecera de la cuna) en los pacientes con BA.</li> <li>Valorar el estado de hidratación y la capacidad para tomar líquidos.</li> <li>Fraccionar y/o espesar las tomas si se objetiva dificultad para la ingesta.</li> </ul> </li> <li>3. No se recomienda la fisioterapia respiratoria.</li> <li>4. <b>Broncodilatadores:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>No se recomienda</b> para el tratamiento de la BA: a) el tratamiento broncodilatador con agonistas b2-adrenérgicos; b) el bromuro de ipratropio nebulizado; c) la adrenalina nebulizada; d) la administración de xantinas o terbutalina oral, adrenalina subcutánea, salbutamol oral o salbutamol endovenoso.</li> <li>Las xantinas podrían ser útiles para el tratamiento de las apneas asociadas a la BA en ex prematuros.</li> <li>En caso de que se considere oportuna la utilización de un broncodilatador, se recomienda realizar una prueba terapéutica y sólo continuar con el tratamiento si existe respuesta clínica.</li> </ul> </li> <li>5. No se recomienda el uso de la rhDNasa en los pacientes con BA.</li> <li>6. <b>Mucolíticos y otros:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomienda: a) el uso de mucolíticos, antitusígenos o descongestionantes nasales; b) el uso de antihistamínicos, descongestionantes orales, vasoconstrictores nasales, vapor y terapias alternativas como la homeopatía; c) el uso de furosemida nebulizada.</li> </ul> </li> <li>7. <b>Antibióticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>No se debe utilizar antibióticos de forma rutinaria en la BA.</b></li> <li>No existe suficiente evidencia sobre el valor de los macrólidos en la BA. No se recomienda su uso.</li> <li>Cuando existe infección bacteriana (p. ej., infección urinaria u otitis media aguda), se debe tratar igual que sin la presencia de la bronquioltis.</li> <li>En los pacientes con bronquioltis con atelectasias u ocupación alveolar no se recomienda el uso rutinario de antibióticos.</li> </ul> </li> <li>8. No se recomiendan los glucocorticoides para el tratamiento de la BA, en ninguna de sus formas de administración.</li> <li>9. No se recomienda el uso de ribavirina en los pacientes con BA.</li> <li>10. No se recomienda el tratamiento con montelukast de los pacientes con BA.</li> </ol>
<p><b>2. Evaluación en servicio de urgencias. Criterios de ingreso hospitalario</b>          Ámbito: Servicio de urgencias          Personal: Médico responsable          Anexo 2. Adecuación de recursos en situaciones epidémicas</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>11. Rechazo de alimento o intolerancia digestiva (ingesta aproximada inferior al 50% de lo habitual).</li> <li>12. Deshidratación.</li> <li>13. Letargia.</li> <li>14. Historia de apnea.</li> <li>15. Taquipnea para su edad (<math>\geq 20\%</math>).</li> <li>16. Dificultad respiratoria moderada o grave (quejido, aleteo nasal, tiraje o cianosis).</li> <li>17. Saturación de oxígeno <math>&lt; 92\%</math> en aire ambiente.</li> <li>18. Presencia de las comorbilidades: cardiopatía clínicamente significativa, hipertensión, pulmonar, enfermedad neuromuscular, neumopatía dependiente de oxígeno e inmunodeficiencia.</li> <li>19. Cuando el diagnóstico es dudoso (diagnóstico diferencial con otras patologías graves).</li> </ol>

# Diagrama del proceso

