SEIP | Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Julio 2025

Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

Alejandra Méndez Sánchez

Referencia del artículo

Madhi SA, Ceballos A, Cousin L, et al. Population Attributable Risk of Wheeze in 2-<6-Year-old Children, Following a Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection in The First 2 Years of Life. Pediatr Infect Dis J. 2025 May 1;44(5):379-386. doi: 10.1097/INF.0000000000004447. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38985986.

Pregunta y tipo de estudio

- En la aparición de sibilancias en niños de entre 2 y 6 años, ¿cuál es el riesgo atribuible poblacional (RAP, *PAR en* inglés) y el porcentaje de riesgo atribuible (PAR%) a haber padecido una infección respiratoria de vías bajas por virus sincitial respiratorio en los primeros dos años de vida?
- Estudio prospectivo de cohortes (niños que han padecido una infección respiratoria de vías bajas por VRS en los primeros dos años, y niños que no).

Resumen

Este estudio de cohortes determina de forma prospectiva el riesgo atribuible poblacional y el porcentaje de riesgo atribuible de sibilancias en niños de entre 2 y 6 años de edad, previamente incluidos en un estudio primario de incidencia de infección respiratoria de vías inferiores atribuida a VRS (determinada por PCR) desde el nacimiento hasta su segundo cumpleaños.

Desde diciembre de 2013 a noviembre de 2021 se reclutaron un total de 1395 pacientes de 2 años procedentes de 8 países diferentes (Argentina, Bangladesh, Canadá, Finlandia, Honduras, Sudáfrica, Tailandia y Estados Unidos), que se siguieron a través de valoraciones trimestrales hasta su sexto cumpleaños, mediante contacto con los padres o cuidadores. En dichas entrevistas se evalúa la existencia de episodios de sibilancias en tres categorías: referidas por los padres (escucha de "silbidos" junto con dificultad respiratoria), atendidas por un médico que haya confirmado su presencia (haya requerido o no hospitalización) y sibilancias recurrentes (definidas como $\geq$ 4 episodios en un año, bien referidos por los padres o confirmados por un médico). Se recogen también la existencia de posibles factores de riesgo (actualizados en cada entrevista), como antecedentes familiares de asma o alergias, convivientes en domicilio, exposición al humo de tabaco, contacto con animales o asistencia a guardería.

Se calcularon el riesgo atribuible poblacional y el porcentaje de riesgo atribuible (%)–para cada categoría de sibilancias.

En cuanto a los **resultados**, de los 1.395 niños incluidos en los análisis, 126 presentaron una infección respiratoria de vías bajas por VRS documentada en los primeros 2 años de vida (el resto, por otros virus). Las incidencias acumuladas fueron mayores en los participantes con infección por VRS que en aquellos que no; tanto para los episodios de sibilancias referidos por los padres (38,1% frente a 13,6%), como atendidos médicamente (30,2% frente a 11,8%) y recurrentes (4,0% frente a 0,6%). Los PAR de todos los episodios de sibilancias notificados, atendidos médicamente y recurrentes fueron 22.2, 16.6 y 3.1 por 1000 niños, lo que corresponde a un PAR% del 14,1%, 12,3% y 35,9% respectivamente. El hecho de que la infección fuese grave y en los primeros 6 meses de vida incrementaba el riesgo de sibilancias recurrentes hasta casi 16 veces, mientras que si fue entre los 6 y 23 meses de vida, se incrementaba 9 veces. Pero en el caso de infecciones por VRS no graves, la asociación con sibilancias recurrentes no fue estadísticamente significativa en esos dos grupos de edad. En los análisis univariantes, los 3 resultados de sibilancias se asociaron con infección por VRS en los primeros 2 años de vida (todos con una P global < 0,01). Otros factores de riesgo estadísticamente significativos identificados fueron el antecedente de asma en los padres, la asistencia a guardería en el segundo año de vida, la duración de la lactancia materna, el país, el sexo, el mayor nivel educativo de la madre y la duración del periodo de transmisión en los primeros 6 meses de vida.

Los autores concluyen que una cantidad sustancial de los episodios de sibilancias en niños entre los 2 y 6 años de edad es potencialmente atribuible a haber padecido una infección respiratoria de vías bajas por VRS en los primeros 2 años de vida, y que la prevención de esta infección en este grupo de edad podría por tanto disminuir su incidencia.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

La relación entre la infección por VRS y el posterior desarrollo de síntomas respiratorios como las sibilancias o el asma ya se ha demostrado en numerosos estudios previos, aunque con datos limitados sobre la proporción de sibilancias en niños pequeños atribuibles a infecciones del tracto respiratorio inferior por dicho virus que se producen en etapas tempranas de la vida.

La principal fortaleza del estudio es su carácter prospectivo y que incluye una cohorte muy amplia de distintos países y niveles socioeconómicos.

Dentro de sus limitaciones, como ya se ha mencionado su diseño es observacional, con datos obtenidos al menos parcialmente de la percepción de los síntomas por los padres (con el consiguiente sesgo de memoria) y sin test de función pulmonar (por otro lado, difíciles de realizar en estas edades). Además, en el caso de la proporción atribuible en la recurrencia de sibilancias, los límites del intervalo de confianza del 95% fueron muy amplios, lo que traduce una menor precisión en la estimación de los parámetros. Otra limitación es que las últimas fases del estudio coincidieron con la pandemia de COVID-19, por lo que los resultados podrían haberse visto artefactados.

Este estudio, en consonancia con otros publicados hasta la fecha, sugiere que prevenir las infecciones por VRS en los primeros años de vida (sobre todo las formas más graves), mediante la administración de anticuerpos o vacunas, no solo ayuda a reducir la carga estacional y las infecciones agudas, sino que también podría influir a largo plazo, con la disminución de los

episodios de sibilancias y posiblemente el desarrollo de asma en la niñez; por lo que podrían aplicarse las distintas estrategias de prevención no solo al nacimiento, sino en los primeros años de vida.

La aprobación de nirsevimab en varios países (desde hace ya al menos dos temporadas, con resultados prometedores a corto plazo en la reducción de la incidencia y gravedad de la infección por VRS), abre la puerta a la realización de estudios similares que permitan estudiar su influencia a medio y largo a plazo. Sería interesante analizar por separado los datos cuando la infección por VRS ocurre antes o después de los 12 meses de vida, para poder estimar el efecto protector del nirsevimab o si sería necesario otro tipo de medida de prevención con efectos más duraderos.