

QUINTO SEMINARIO OBSERVATORIO VRS LATAM

Factores de riesgo para enfermedad grave por VRS



«El virus respiratorio sincicial (VRS) representa un riesgo significativo para ciertos grupos de la población, como los adultos mayores y los niños menores de 6 meses. Debido a la naturaleza altamente transmisible del VRS, es crucial proteger a dichos grupos mediante medidas preventivas –tales como el uso de anticuerpos monoclonales y de vacunas eficaces–. La vigilancia continua y la investigación epidemiológica, asimismo, son fundamentales para abordar este desafío de salud pública»

Conferencia n.1. Factores de riesgo de enfermedad grave por VRS en adultos



Factores de riesgo de enfermedad grave por VRS en adultos

Dr. Rodrigo Muñoz B
Infectología HCM / UMag

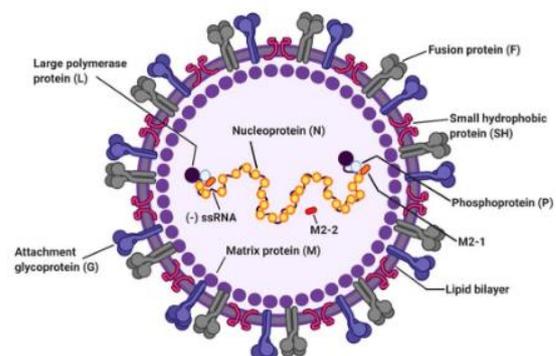
VIRUS SINCICIAL
OBSERVATORIO LATINOAMERICANO

El doctor Rodrigo Muñoz, especialista en enfermedades infecciosas, comparte información sobre la presentación clínica del virus respiratorio sincicial (VRS) en adultos, centrándose en los factores de riesgo para una enfermedad grave. En particular, se destaca que el VRS puede provocar *bronquiolitis* y *neumonía*.

Puntos clave de la presentación:

Virus respiratorio sincicial

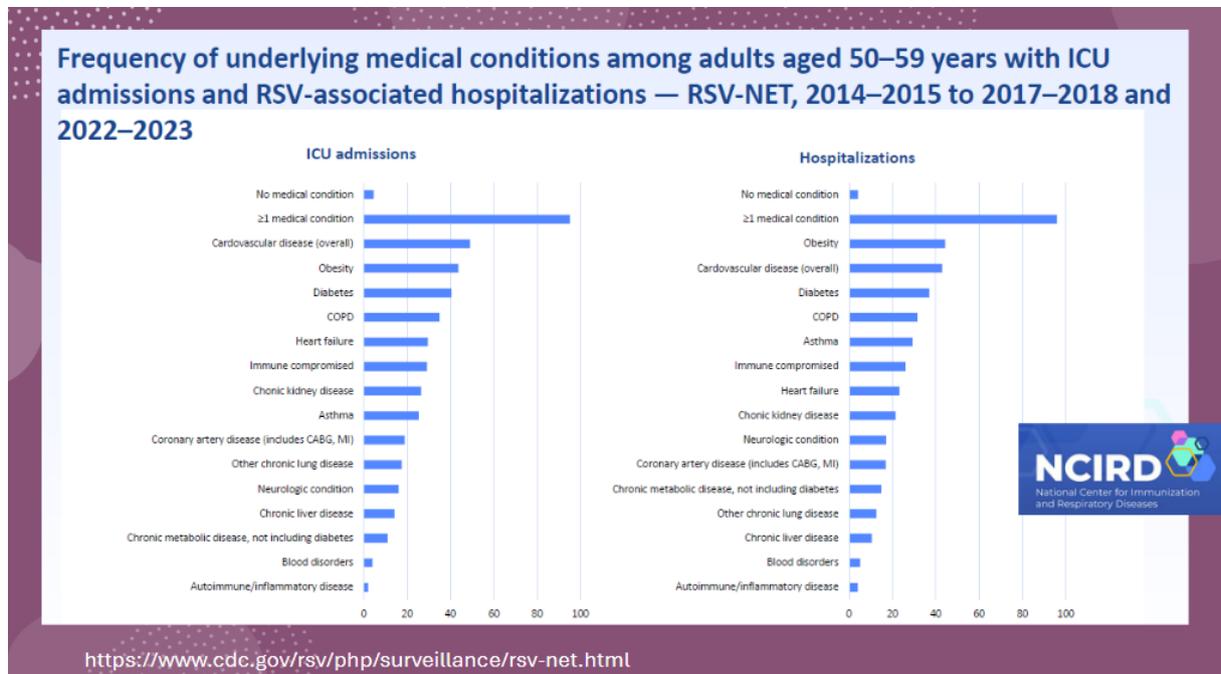
- Genus Orthopneumovirus familia Pneumoviridae (1957)
 - Virus RNA / genoma linear una hebra (10 genes / 11 proteínas)
- Adhesión por GP G y fusión por GP F (sincicio)
- NS1 y NS2 interferencia con TNF
 - Inmunosupresión asociada / infecciones secundarias
- 2 subgrupos antigénicos: A (13 genotipos) / B (37 genotipos)



- El VRS es un virus de ARN monocatenario que se adhiere a las células mucosas a través de la glicoproteína G y F, tal como se muestra en la imagen superior.

- El VRS en adultos puede detectarse hasta 10-13 días después de la infección. Los factores de riesgo para casos graves incluyen la malnutrición, la deficiencia de vitamina D, enfermedades crónicas subyacentes, bajos niveles de anticuerpos contra el VRS, inmunosupresión y pertenecer al grupo de la tercera edad.
- Si bien el virus respiratorio sincicial (VRS) se asocia comúnmente con problemas pediátricos, se ha observado un aumento considerable en los casos de neumonía por VRS en adultos desde el año 2010 en adelante, con un incremento en las hospitalizaciones y fallecimientos causados por complicaciones del VRS.
- Desde 2015, el número de casos, hospitalizaciones y muertes por virus respiratorio sincicial (VRS) en adultos en Estados Unidos es similar al de la influenza. Cabe destacar que las hospitalizaciones por VRS en adultos están *significativamente* asociadas con la edad, siendo particularmente altas en los mayores de 75 y 85 años.
- En las últimas dos temporadas de VRS en Estados Unidos, se ha observado que un porcentaje significativo de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad presentan enfermedades crónicas preexistentes. Según los datos disponibles, este porcentaje puede llegar a alcanzar entre el 40% y el 50% del total de pacientes hospitalizados por VRS. Las principales enfermedades crónicas asociadas a un mayor riesgo de hospitalización por VRS incluyen: obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, inmunodepresión, entre otros.
- En los adultos, la presentación clínica de la infección por VRS puede diferir de la observada en niños. En este grupo, son más frecuentes síntomas como: disnea, dificultad respiratoria y exacerbaciones de enfermedades crónicas preexistentes. A su vez, varios factores se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves en adultos con infección por VRS, tales como la edad avanzada, una puntuación funcional baja al momento del ingreso hospitalario, la presencia de enfermedad pulmonar crónica y la presencia de títulos bajos de anticuerpos anti-VRS. Estos factores de riesgo pueden predisponer a los adultos, especialmente a aquellos con enfermedades subyacentes, a presentar complicaciones más severas y un mayor riesgo de hospitalización debido a la infección por VRS.
- Según datos del año 2014, más del 94% de los pacientes hospitalizados por VRS tenían al menos una afección subyacente. Esto significa que solo una pequeña fracción de los pacientes hospitalizados no presentaba enfermedades previas. Los mismos grupos de riesgo, que incluyen a pacientes con afecciones subyacentes, tienen un mayor riesgo de:
 - Hospitalización
 - Ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)
 - Mortalidad

Además, más del 80% de estos pacientes de alto riesgo presentan más de una afección médica concomitante. Es decir, la mayoría de los pacientes vulnerables a complicaciones graves por VRS tienen *múltiples* enfermedades crónicas o condiciones de salud preexistentes.



- La tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que desarrollan infección por VRS puede alcanzar hasta el 40% en un plazo de 12 meses. Esto indica que casi la mitad de los pacientes con patología cardíaca con VRS fallecen durante el primer año después de la infección (gráfico a continuación).

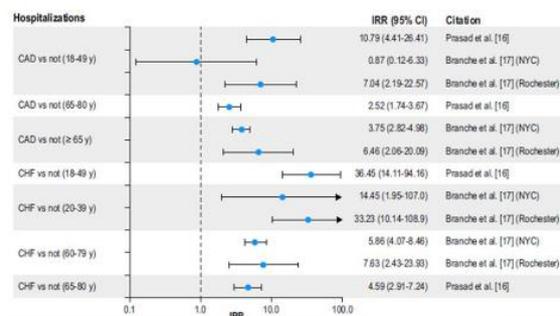
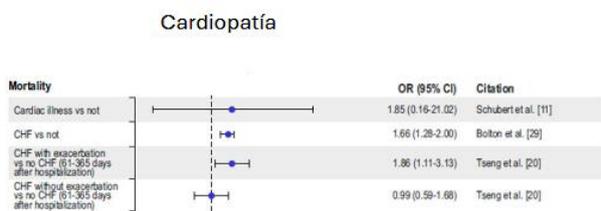
Open Forum Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

AIDS
Infectious Disease Society of America
hivma
no medicine without
OXFORD

Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries

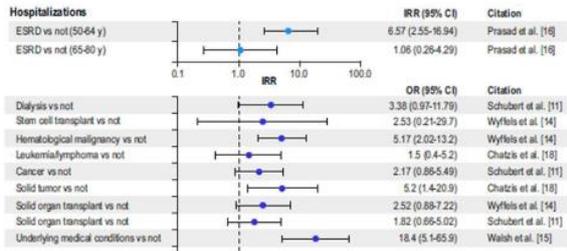
Ancelle Ajan,¹ Weylmi Nsofor,¹ Matthew Lyall,¹ Andrea Margolis,² Josephine Musokop,³ Daniel Curcio,⁴ Samantha Kurosky,⁴ Bradford D. Gessner,⁴ and Elizabeth Begler^{1*}

¹Department of Market Access and Outcomes Strategy, RTI Health Solutions, Manchester, UK; ²Department of Pharmacovigilance and Risk Management, RTI Health Solutions, Bangalore, Spain; ³Department of Health Economics, RTI Health Solutions, Research Triangle Park, North Carolina, USA; and ⁴Global Medical Development & Scientific Affairs, Pfizer Vaccines, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA



- Una revisión sistemática de la literatura ha identificado varios factores de riesgo importantes relacionados con la mortalidad y la hospitalización en pacientes con

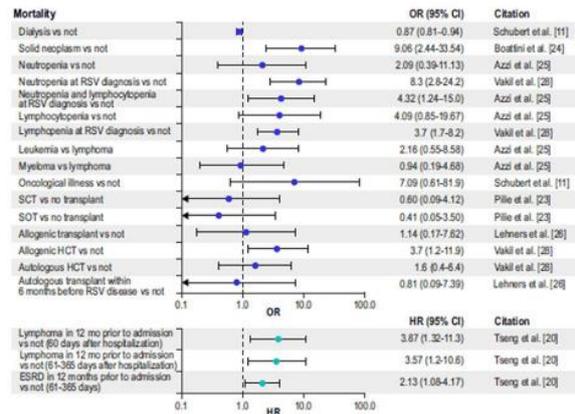
infección por VRS: edad, las enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas, la enfermedad renal crónica, la diabetes, la inmunosupresión y el nivel socioeconómico.



Inmunocomprometidos

CONCLUSIONS

Older age, chronic cardiac and pulmonary disease, chronic kidney disease, diabetes, immunocompromising conditions, socio-economic status, and nursing home residence were risk factors associated with more severe RSV infection outcomes in adults. Identification of risk factors for severe RSV infection outcomes in adults may facilitate appropriate vaccine recommendations for those at risk due to age or comorbidity and encourage vaccine uptake in these adults as RSV vaccines become available.



- En síntesis, si bien el VRS se asocia comúnmente con problemas pediátricos, en los últimos años se ha observado un aumento significativo en los casos graves y muertes por VRS en adultos, particularmente en aquellos con enfermedades crónicas subyacentes.

Conferencia n.2. Factores de riesgo de enfermedad grave por VRS en los niños

Factores de riesgo de enfermedad grave por VRS en los niños

Observatorio VRS LATAM 27 junio 2024

Dra. María Angélica Palomino
Profesor Titular Pediatría Universidad de Chile
Pediatra Broncopulmonar
Hospital Roberto del Río y Clínica Las Condes

La doctora María Angélica Palomino, especialista en enfermedades broncopulmonares pediátricas, comparte información sobre los factores de riesgo de enfermedad grave por VRS en niños. En específico, se enfatiza el potencial rol del VRS en las exacerbaciones de enfermedades respiratorias crónicas, tales como el asma.

Puntos clave de la presentación:

- Según un análisis sistemático realizado en 2019, el virus respiratorio sincicial (VRS) causó aproximadamente 100.000 muertes. Casi la mitad de estos fallecimientos ocurrieron en lactantes menores de seis meses. Además, un alto porcentaje de niños murieron fuera del hospital (por ejemplo, en sus hogares).

Mortalidad atribuible a VRS

• 101 100 (84 500-125 200)

- 1) Casi la mitad de los casos ocurren en lactantes menores de 6 meses
- 2) Solo 1/4 muertes en < de 5 años ocurre en hospitalizados
- 3) Sobre el 95% de los ingresos y muertes hospitalarias ocurren en países de ingresos medios y bajos.

Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CI, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 19;501(40-673):6(22)00478-0.

- Según los estudios realizados en Chile por el Dr. Luis Fidel Avendaño y colaboradores, en autopsias durante 1998 y 2000, el VRS tuvo una incidencia del 0.5% de letalidad.

Lactantes fallecidos en Chile 1998-2000

Correlación viral y anátomo patológica en 27 autopsias de lactantes fallecidos por neumonía					
<small>Hosp. R. del Río y E González C. 1998-2000.</small>					
Diagnóstico microscópico	N ° casos	RSV (+)	ADV (+)	PI (+)	VIRUS (-)
Neumonía Necrotizante VRS	5	4			1
Neumonía necrotizante ADV	7	2	7		0
Neumonía tipo viral	5	2		1	3
Neumonía tipo bacteriana	5				5
Neumonía bacteriana y viral *	5	3	1		0
TOTAL	27	11	8	1	8

* 1 caso de CMV

Avenidaño LF y cols.

- Según datos epidemiológicos de Chile entre 1989 y 2000:
 - Existían pandemias anuales de VRS que duraban entre 3,5 y 5,5 meses.
 - A pesar de la larga duración de estas epidemias, los servicios de salud no se veían tan sobrecargados, con tasas de hospitalización por VRS que oscilaron entre el 1,9% y el 2,1% durante aquel período.

- Se menciona la existencia de varios factores de riesgo de infección grave por VRS, como la escasa educación de la madre, la asistencia a guarderías, la contaminación ambiental, el consumo de tabaco y *vaping*, entre otros enunciados a continuación:

MAYOR RIESGO DE INFECCION

- Hermanos en edad escolar
- Pobre escolaridad materna
- Asistencia a guardería
- Contaminación ambiental, tabaquismo, vapeo.
- Lactancia materna < 3 meses
- Edad < 10 semanas
- Antecedentes de Asma

- La Dra. Palomino resaltó los aspectos clave relacionados con la infección grave por VRS en niños. Los menores de 6 meses presentan un mayor riesgo (especialmente si son prematuros), debido a la pérdida de la inmunidad transferida por la madre durante el último trimestre del embarazo. Asimismo, los niños con:

- Enfermedades crónicas pulmonares o cardíacas
- Afecciones neurológicas
- Enfermedades metabólicas
- Anomalías congénitas (síndrome de Down, displasias esqueléticas, entre otras)

Tienen mayor probabilidad de requerir hospitalización por infecciones graves por VRS.

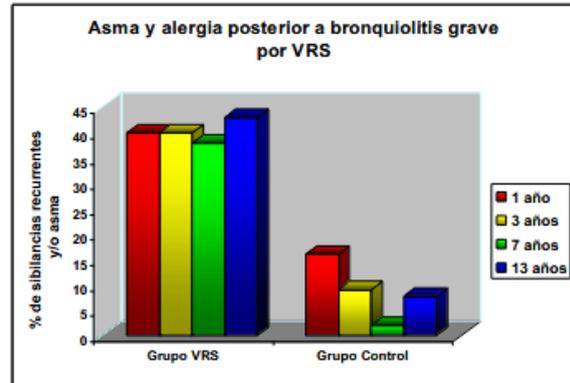
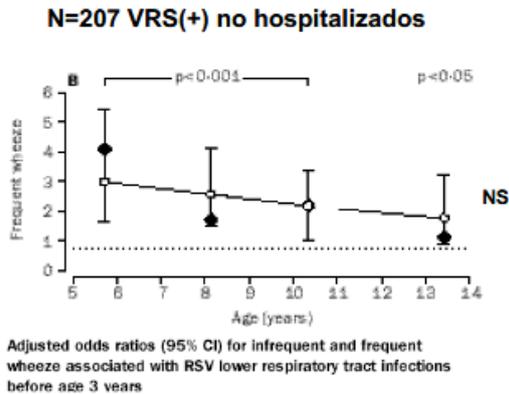
- Según un estudio reciente realizado en España, los lactantes menores de 6 meses, especialmente aquellos por debajo de los 3 meses de edad, presentan las tasas más altas de hospitalización por infecciones graves causadas por el virus respiratorio sincicial (VRS). Los hallazgos de esta investigación epidemiológica realizada en el país ibérico respaldan la información proporcionada anteriormente por la Dra. Palomino, quien también destacó la vulnerabilidad de los bebés más pequeños a las complicaciones severas del VRS.
- La Dra. Palomino enfatizó varios puntos clave relacionados con la prevención y el manejo de las infecciones por VRS en niños, destacando una intervención temprana en recién nacidos que presentan una función pulmonar disminuida desde el nacimiento; controlar las alergias y prevenir otras infecciones respiratorias; y el evitar el consumo de tabaco por parte de la madre.
- Según un meta-análisis presentado, existe una asociación entre las infecciones respiratorias bajas, específicamente la bronquiolitis, y el desarrollo posterior de asma en la infancia. Los puntos principales de aquel meta-análisis son:
 - La participación de un total de 11,000 pacientes en el estudio.
 - El hecho de que 10% de los pacientes fueron hospitalizados por bronquiolitis.
 - El hallazgo de que, en niños con antecedentes de bronquiolitis, el diagnóstico de asma realizado por un médico a los 2 años fue más frecuente en comparación con aquellos sin historial de bronquiolitis.

Estos resultados sugieren que la bronquiolitis, una infección respiratoria grave que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de asma en la primera infancia.

- Por otro lado, según la información presentada, existen dos hallazgos relevantes sobre la relación entre el VRS y el desarrollo de asma en la infancia:
 - Los niños nacidos aproximadamente 4 meses antes de una epidemia de VRS tenían un riesgo 30% mayor de desarrollar asma en comparación con aquellos nacidos en otros momentos del año.
 - Los niños hospitalizados por bronquiolitis presentaban un mayor riesgo de desarrollar asma.

Sin embargo, es importante destacar que la asociación entre la hospitalización por bronquiolitis y el asma desaparece a los 11 años.

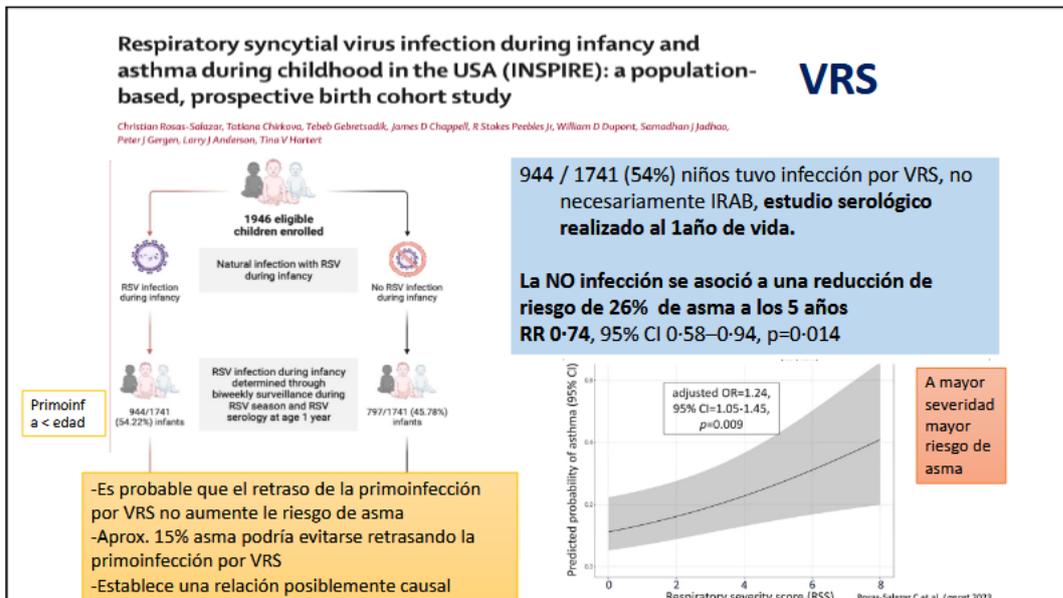
Bronquiolitis VRS –SBOR - asma posterior



Stein RT, *et al.* Lancet 1999; 254: 541-45.

Sigurs N. *et al.* Pediatrics 1995; 95:500-505; Am J Resp Crit Care Med 2000; 161:1501-07; Am J Resp Crit Care Med 2005; 171:137-41.

- Análogamente, un estudio llamado *INSPIRE* reveló hallazgos importantes sobre la relación entre la infección por VRS y el desarrollo de asma en la infancia:
 - En los niños que no se infectaron con VRS, se observó una reducción del 26% en el riesgo de desarrollar asma a los cinco años.
 - No se encontró una reducción significativa en el riesgo de asma no atópica.
 - La reducción más notable del riesgo de asma se observó en los niños que tuvieron una infección grave por VRS a una edad más temprana.



- A modo de conclusión, se mencionan estudios en curso sobre anticuerpos monoclonales y vacunas contra el VRS como posibles formas de prevenir infecciones leves o asintomáticas por este virus. Estos estudios sugieren que prevenir las infecciones por VRS, a su vez, podría tener un impacto en el desarrollo posterior de asma.

- Sin embargo, la Dra. Palomino aclara que, si bien el VRS puede tener un efecto en el desarrollo de asma, los factores más significativos son:
 - Estar genéticamente predispuesto al asma.
 - Tener una infección grave por VRS durante la infancia.

Conferencia n.3. Desafíos actuales y perspectiva futura en VRS



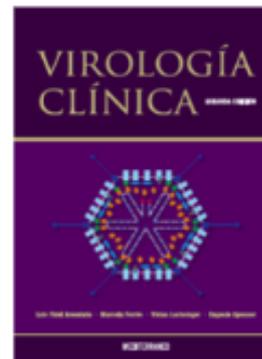
CUARTO SEMINARIO OBSERVATORIO VRS LATAM FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD GRAVE EN VRS

Desafíos actuales y perspectiva futura en VRS

Dr. Luis Fidel Avendaño

lavendan@uchile.cl

27 Junio 2024



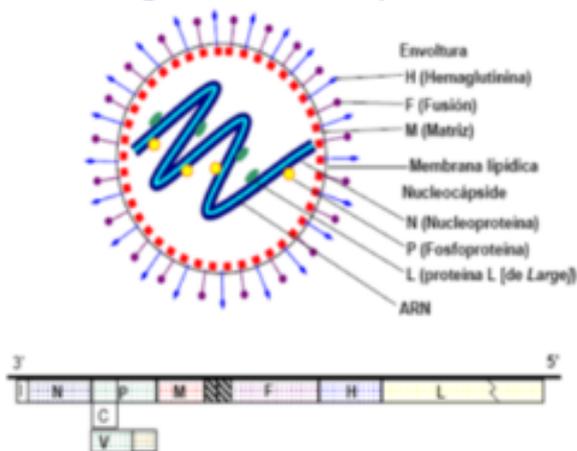
El doctor Luis Fidel Avendaño, especialista en pediatría y virología, aborda el tema de los desafíos actuales y la perspectiva futura en VRS. En la ponencia se destaca la importancia de la investigación molecular para comprender las variantes virales y la validación clínica para evaluar la seguridad y eficacia de nuevas intervenciones.

Puntos clave de la presentación:

- El doctor Avendaño expresa optimismo sobre el impacto de los anticuerpos monoclonales y vacunas contra el VRS para prevenir enfermedad grave en lactantes. Sin embargo, también plantea preocupación por los riesgos de las infecciones por VRS en adultos mayores.
- Se enfatiza la importancia de comprender la *biología molecular* de estos virus para desarrollar intervenciones efectivas. Para ilustrar aquello, el doctor Avendaño realiza una comparación entre el VRS y el virus del sarampión, puesto que son virus respiratorios similares. Sin embargo, cabe mencionar que difieren en su clasificación taxonómica y propiedades. A continuación, se presenta una tabla comparativa entre ambas infecciones virales:

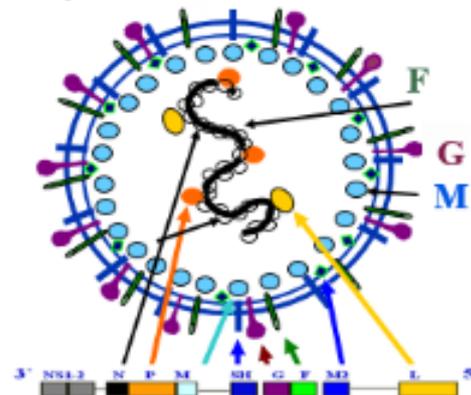
Sarampión *f. paramixoviridae*

Un serotipo (neutralización)
23 genotipos N (linajes) - geografía
ARN negativo, una hebra (-)
Manto lipoproteico: glicoprot. H y F
Patogenia: infección generalizada
Inmunidad larga, de por vida
Vacuna viva atenuada, larga inmunidad
Evita la infección y circulación viral
Afecta principalmente niños
Contagiosidad: índice reproducción 12-18



VRS *f. pneumoviridae* (2017)

2 subtipos (neutralización parcial)
muchos genotipos G - geografía
ARN negativo, una hebra (-)
Manto lipoproteico: glicoprot F y G
localizada; reacción Th1 vs Th2
inmunidad transitoria: > 3 reinfecciones
vacuna inactivada (F) ¿duración?
evita la gravedad, no la circulación
afecta niños, adultos, ANCIANOS
muy alta: 50% al 1 año, 100% a los 2 años

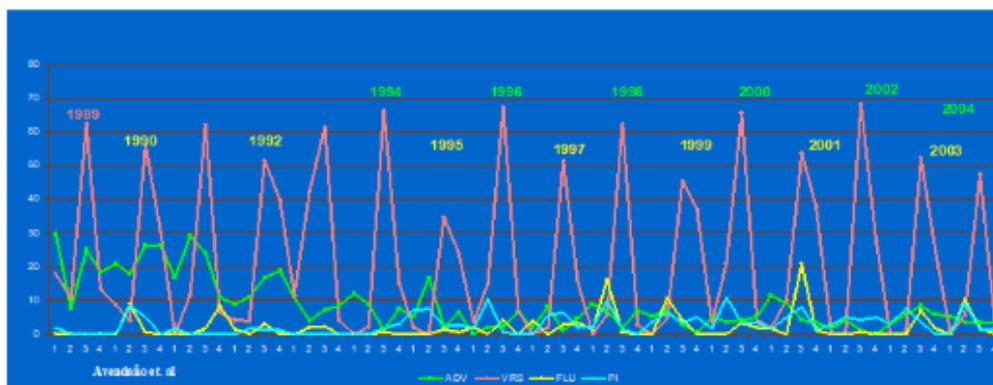


- Específicamente, el VRS es un virus ARN con una cubierta lipoproteica que posee dos proteínas importantes:
 - o Proteína F: responsable de la fusión de las membranas celulares del virus con las células del huésped.
 - o Proteína G: está involucrada en la unión del virus a las células.
- Existe una diversidad genética entre los diferentes serotipos del VRS (A y B), lo que se traduce en diversos grados de compatibilidad de neutralización entre ellos.
 - o Debido a esta variabilidad, para desarrollar una vacuna efectiva contra el VRS se requerirían vacunas separadas para los serotipos A y B.
 - o Esta necesidad de vacunas específicas para cada serotipo aumenta la complejidad en el desarrollo de una vacuna universal contra el VRS.
- El Dr. Avendaño señala que tanto el virus respiratorio sincicial como el virus del sarampión se clasifican en diferentes genotipos y linajes. Dicha clasificación puede ayudar a determinar la distribución geográfica de los diferentes tipos de virus. Sin embargo, la importancia clínica de estos genotipos y linajes aún no es clara.
- Tanto el virus respiratorio sincicial (VRS) como el virus del sarampión tienen un genoma de ARN. Sin embargo, en el caso de VRS los mecanismos precisos de su patogénesis y el origen de su virulencia aún no se conocen bien. Del VRS, se destaca

su alta transmisibilidad: se estima que infecta aproximadamente al 50% de los niños en su primer año de vida y al 100% de los niños en su segundo año de vida.

- El virus del sarampión provoca una infección generalizada en el organismo. En contraste, el virus respiratorio sincicial (VRS) entra principalmente a través del sistema respiratorio. Además, el ser humano es el único reservorio conocido para la transmisión del VRS.
- El virus respiratorio sincicial (VRS) puede causar una enfermedad leve en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes, el VRS puede provocar infecciones más graves y progresivas. La respuesta del sistema inmunitario, específicamente la reacción Th1 (respuesta celular) frente a Th2 (respuesta humoral), desempeña un papel crucial en la infección por VRS. Un desequilibrio en la respuesta Th1/Th2 puede contribuir a la gravedad de la enfermedad.
- A diferencia del virus del sarampión, que confiere inmunidad duradera después de una sola infección, el virus respiratorio sincicial (VRS) requiere múltiples infecciones para que un niño desarrolle una inmunidad adecuada. En particular, la inmunidad contra el VRS es *transitoria*, especialmente en adultos, lo que permite reinfecciones frecuentes a lo largo de la vida. Ante ello, los anticuerpos monoclonales son una solución terapéutica para prevenir infecciones graves por VRS durante los primeros meses de vida. Sin embargo, los efectos a largo plazo de los anticuerpos monoclonales contra el VRS aún son inciertos.
- El virus del sarampión se ha podido controlar eficazmente gracias a la implementación de programas de vacunación a nivel mundial (puesto que existe una vacuna efectiva que confiere inmunidad duradera). Sin embargo, el virus respiratorio sincicial (VRS) sigue siendo un problema de salud frecuente, con brotes anuales.

**VIGILANCIA DE VIRUS RESPIRATORIOS EN LACTANTES HOSPITALIZADOS
POR INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA BAJA.
Hospital R. Río. Santiago. 1989 - 2004.**

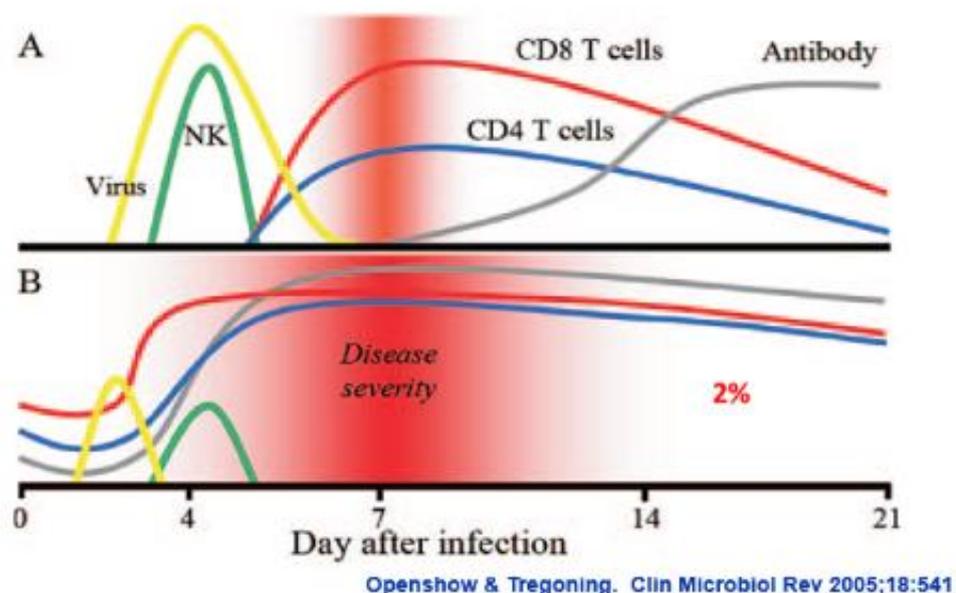


- Respuesta inmunitaria al VRS:
 - El VRS llega a la mucosa respiratoria e interactúa con diversas células del sistema inmunitario.
 - Entre ellas se encuentran las células dendríticas, que transportan el virus a los ganglios linfáticos.
 - En los ganglios linfáticos, se desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa contra el VRS.

- Respuesta inmunitaria Th1 y Th2 ante el VRS
 - La respuesta inmunitaria primaria contra el VRS se denomina respuesta Th1. En una respuesta Th1, se producen citoquinas como el interferón gamma e interleucina-2, entre otras. Estas citoquinas ayudan a controlar la infección y prevenir complicaciones graves.
 - Sin embargo, en aproximadamente el 2% de los casos, se produce una respuesta inmunitaria Th2 en lugar de Th1. Una respuesta Th2 se caracteriza por la producción de diferentes interleucinas y puede generar una respuesta inflamatoria elevada. En estos casos, la infección por VRS puede progresar a una enfermedad más grave. Estas infecciones más severas pueden requerir hospitalización y tratamiento intensivo en unidades de cuidados críticos.

En síntesis, si bien la mayoría de las personas desarrollan una respuesta Th1 protectora contra el VRS, una pequeña proporción presenta una respuesta Th2 que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente.

Overview of the sequence of immune events in viral clearance and disease.



- En la década de 1990 no se contaba con antivirales ni vacunas para el tratamiento y prevención del VRS. Sin embargo, se establecieron programas de diagnóstico rápido

del VRS, lo que permitió identificar a los pacientes infectados de manera oportuna. Esto, a su vez, posibilitó brindar oxigenoterapia a los pacientes que lo requerían, una medida de soporte fundamental en ausencia de terapias específicas. Estas sencillas pero efectivas estrategias de diagnóstico y manejo de soporte lograron reducir considerablemente las tasas de mortalidad asociadas a las infecciones por VRS.

- En la actualidad, se cuenta con nuevas herramientas para prevenir las infecciones por virus respiratorio sincicial (VRS) y otros virus respiratorios. Entre estas herramientas se encuentran los anticuerpos monoclonales y las vacunas. Estas intervenciones tienen el potencial de evitar la propagación del VRS y otros virus respiratorios comunes, como los que circulan durante la temporada invernal.
- Se destaca la importancia de diagnosticar las infecciones respiratorias virales. Para mejorar el diagnóstico, se ha implementado la tecnología de PCR como herramienta clave. Además, se menciona que los esfuerzos de investigación se enfocan en el desarrollo de una vacuna contra el virus respiratorio sincicial (VRS). Estos esfuerzos se centran en utilizar la proteína F del VRS, ya que esta proteína presenta varios epítopes necesarios para la neutralización del virus.

Aportes de la biología molecular

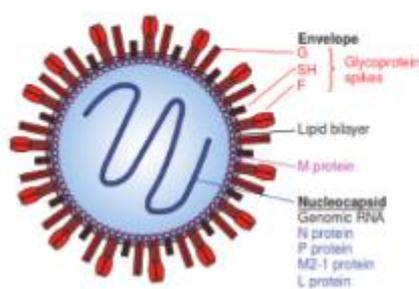
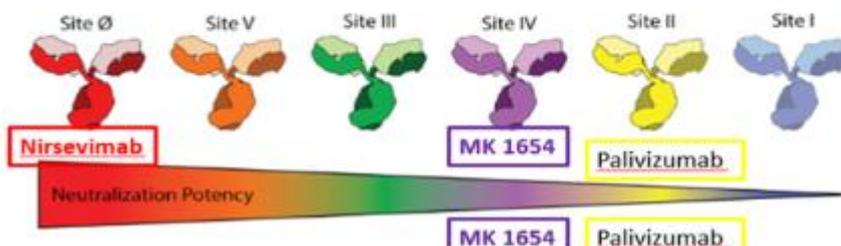
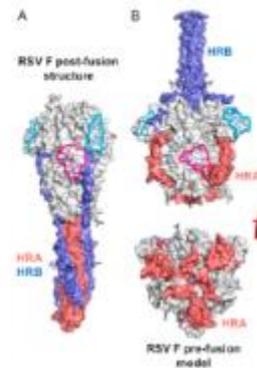
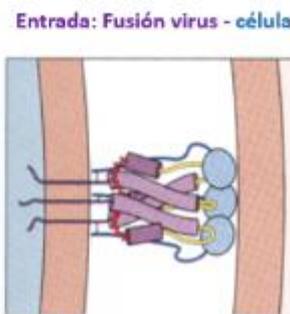


FIGURE 28.1. Idealized diagram of the human respiratory syncytial (HRSV) particle. The G, SH, and F proteins are present in homo-oligomers



- Se expresa cautela sobre la vacunación contra el VRS en adultos mayores. Esto se debe al reciente desarrollo de estas vacunas y a la necesidad de una vigilancia continua de sus efectos en grupos específicos de pacientes.

- El doctor Avendaño reconoce el desafío de convencer a las personas para que se vacunen, puesto que el beneficio de prevención aparente de la vacuna contra el VRS es relativamente pequeño en comparación con la vacuna contra el COVID-19: mientras que la vacuna contra el COVID-19 tiene una tasa de prevención de 3,58 por cada 1,000 personas al año, la vacuna contra el VRS tiene una tasa de 1,19 por cada 1,000 personas al año.