

# Bronquiolitis e Infección por Virus Sincicial Respiratorio en Infantes

*Pedro A. Piedra, MD*

*Professor*

*Departments de Molecular Virology y Microbiology,  
y Pediatrics*

*Baylor College de Medicene*

*Houston, Texas*

*Disclosure: Grants y /or Speakers Bureaus for  
MedImmune y Ablynx*

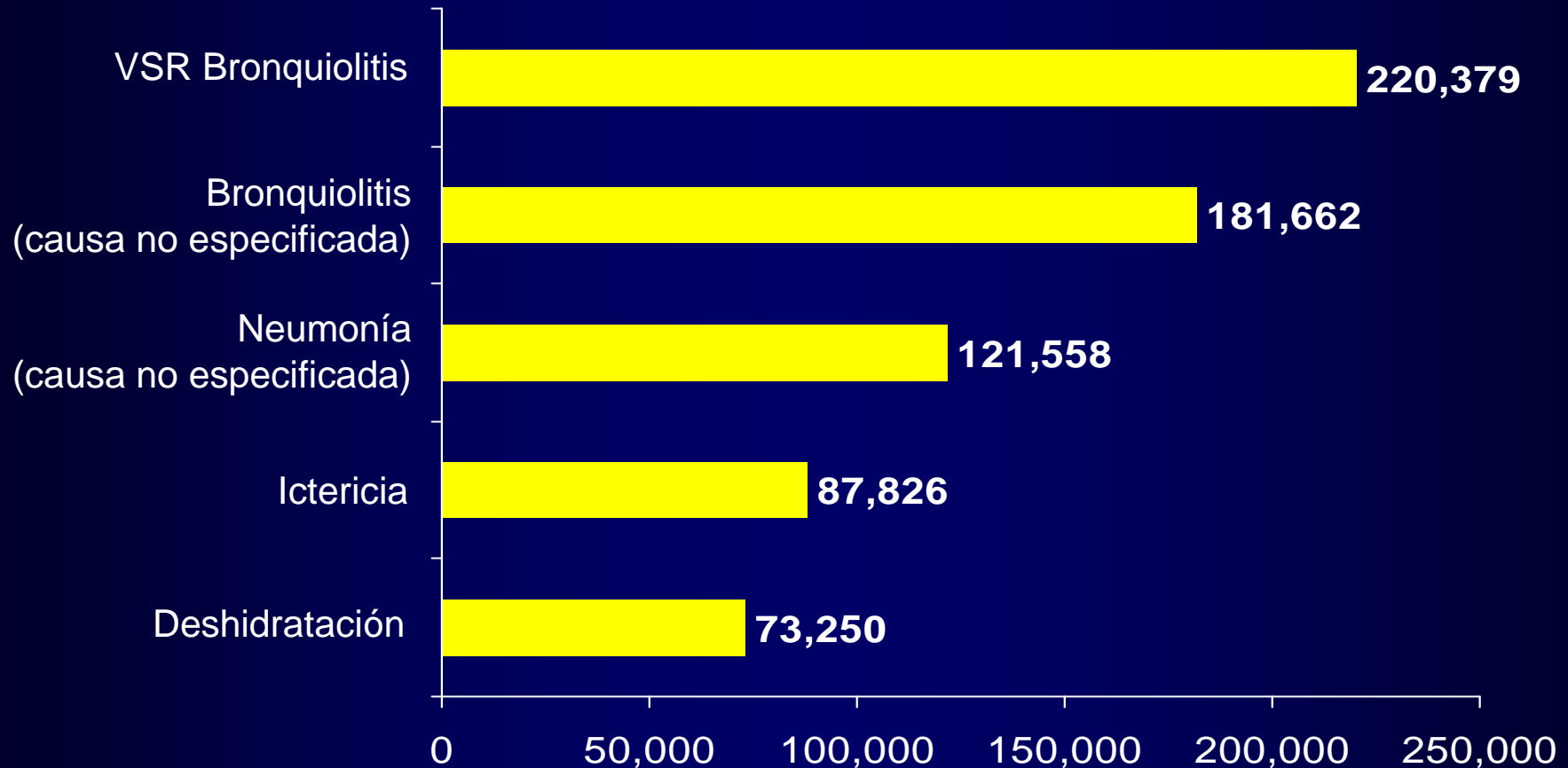
# Objetivos

- Epidemiología de la Bronquiolitis
- Patogénesis de los virus respiratorios con énfasis en VSR
- Papel de los esteroides y Bronquiolitis
- Profilaxis con Palivizumab (Synagis)

# Epidemiología de la Bronquiolitis

# Primeras Causas de Hospitalización en Infantes

Based on National Hospital Discharge Survey, 1997-1999

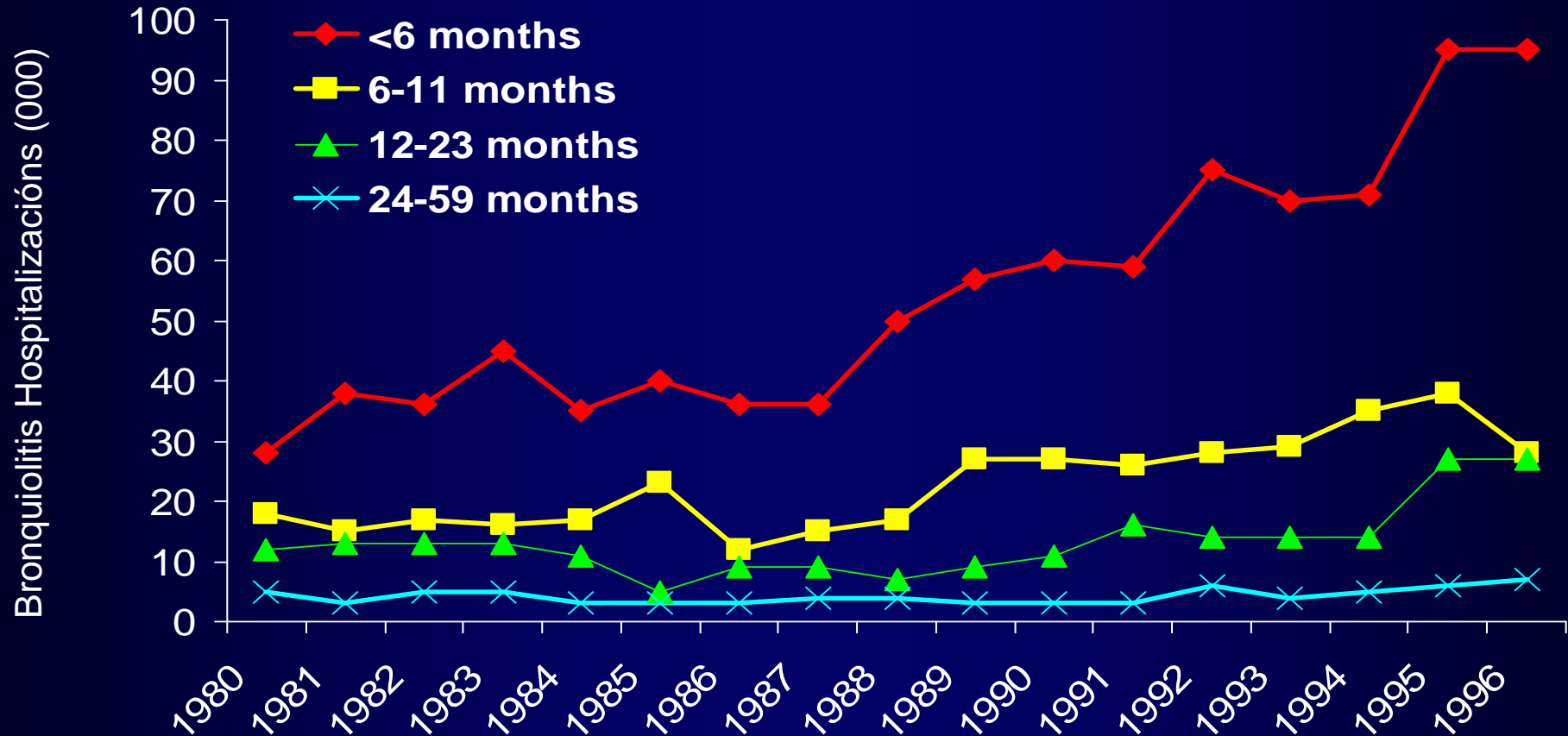


## Tasas de Hospitalización de Bronquiolitis, Bronquitis, Croup, y Neumonía en Niños : E.U. 1994-1997

Tasa de Hospitalización por 1000 Niños (casos)				
Edad, años	Bronquiolitis	Neumonía	Croup	Bronquitis
<1	34.6	25.6	2.1	3.8
	(135,119)	(100,063)	(8,271)	(14,819)
1-4	2.1	7.6	1.2	1.2
	(32,219)	(118,069)	(18,866)	(19,068)

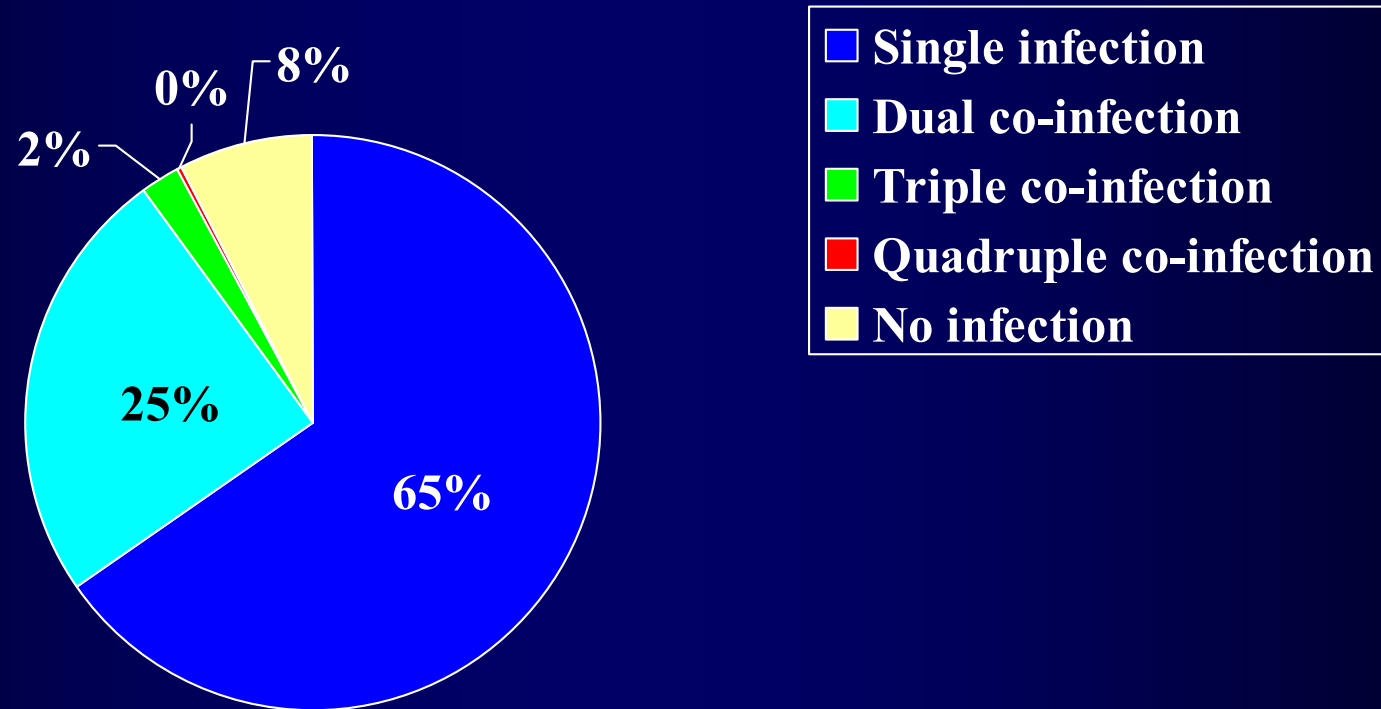
De 1979 a 1997 Hospitalización anual para Bronquiolitis aumentó, permaneció estable para Neumonía y Croup, y disminuyó para Bronquitis.

# Hospitalización Anual por Bronquiolitis en Niños U.S. 1980-1996



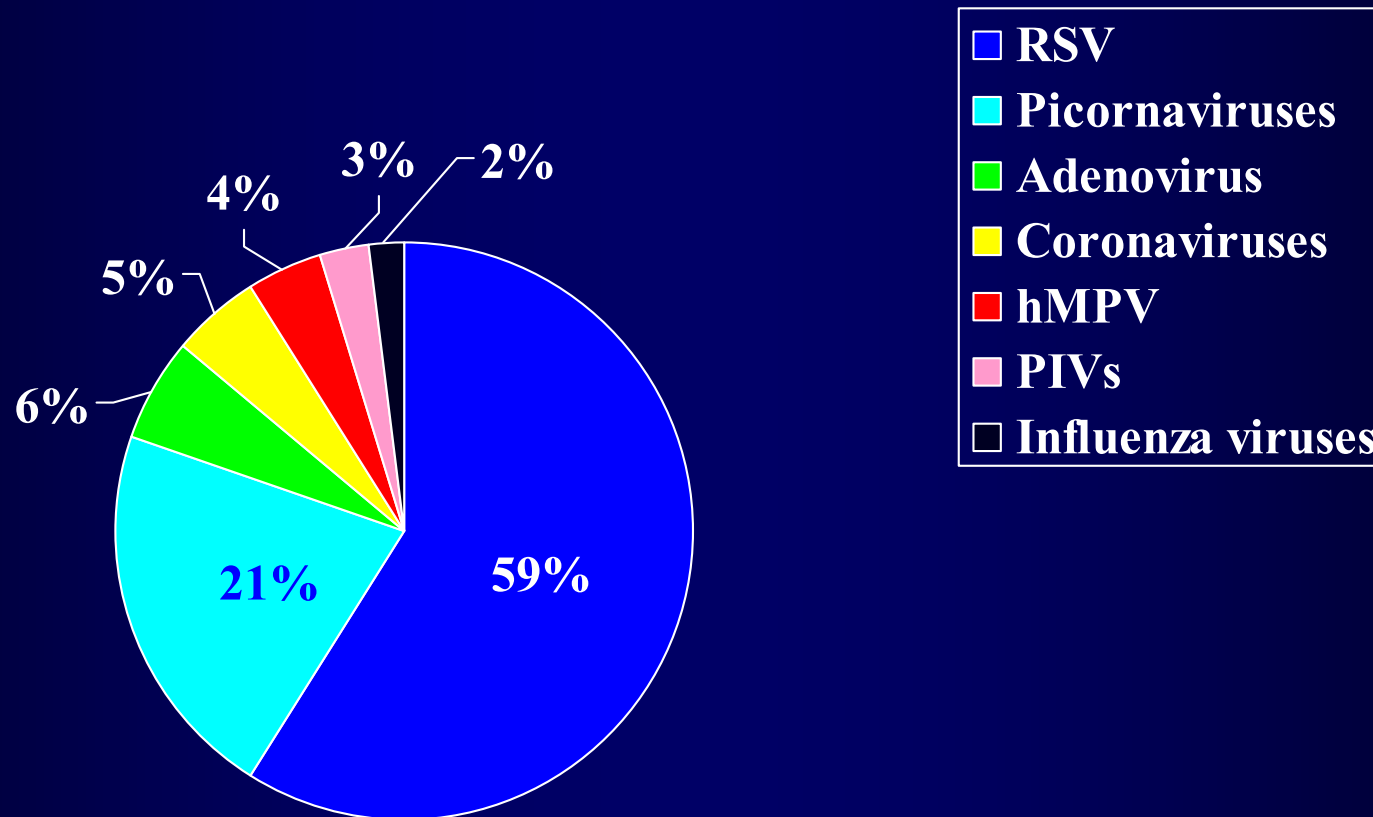
# Porcentaje de Niños Hospitalizados con Bronquiolitis Positiva a Virus

*520 Niños enrolados; ~93% fueron positivos a rtRT-PCR*  
*Co-Infecciones en 27 % de cases*



# Virus Identificados en Niños Hospitalizados con Bronquiolitis Virus Positivo

*520 Niños enrolados; 640 virus identificados con rtRT-PCR*



# Virus Comunes y Menos Comunes en Bronquiolitis: Temporada 2007-08

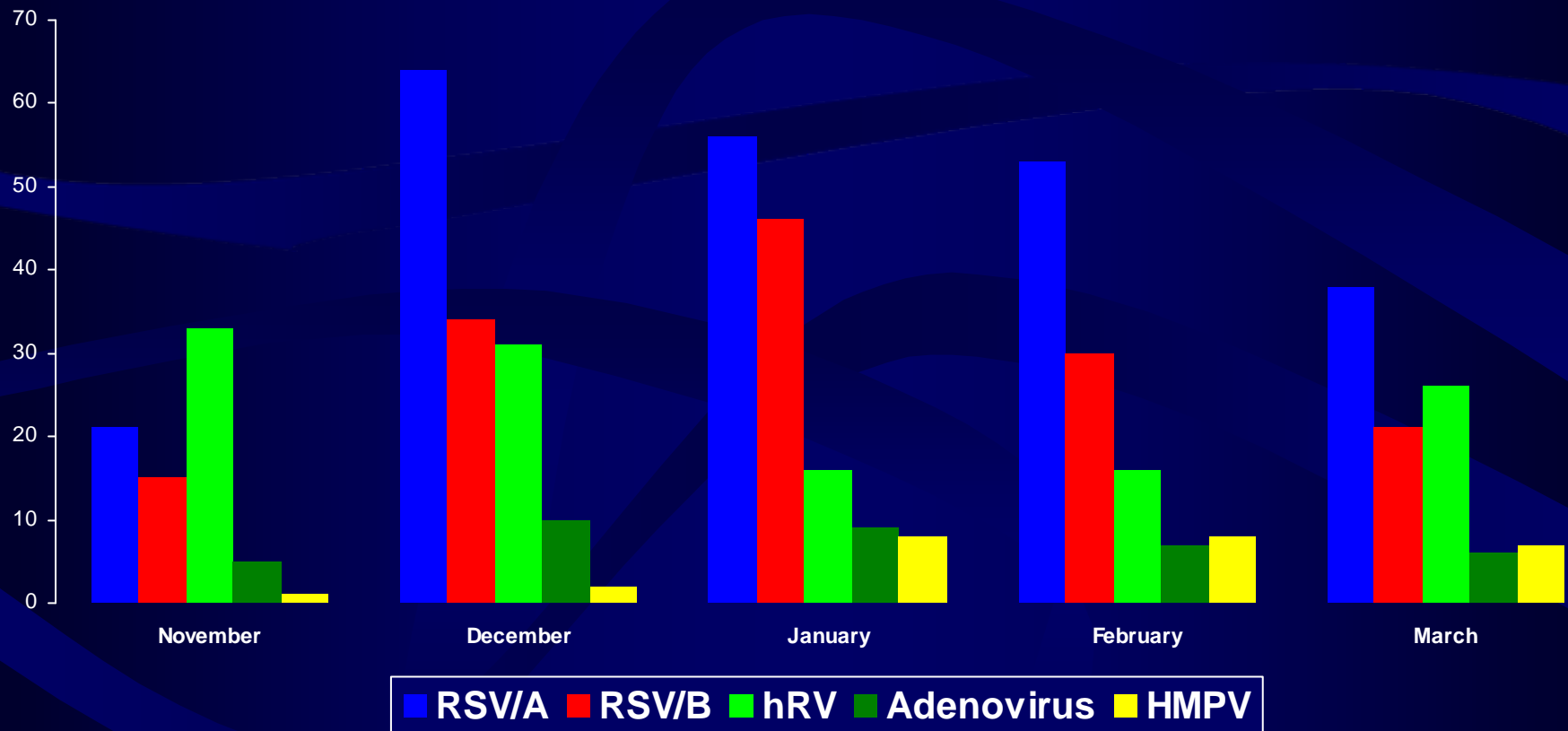
## Virus Comunes

- VSR/A: 36.3 %
- VSR/B: 22.8 %
- hRV: 19.1 %
- Adenovirus 5.8 %
- hMPV: 4.1 %

## Virus Menos Comunes

- Co-HKU1: 2.5 %
- Enterovirus: 2.2 %
- Co-NL63: 2.0 %
- Influenza A: 1.6 %
- PIV-1: 1.1 %
- PIV-2: 0.9 %
- PIV-3: 0.8 %
- Influenza B: 0.5 %
- Co-229E: 0.3 %
- Co-OC43: 0.2 %

# Epidemiología de Virus Comunes Asociados con Bronquiolitis: 2007-08



*Piedra et al, PAS 2009 (publication no. 4315.3, abstract no. 750499)*

# Frecuencia de Co-Infección por los Virus Más Comunes Asociados con Bronquiolitis

Virus	Número de veces virus fue detectado	Número de veces a co-pathogen fue detectado*	Porcentaje con co-Infecciones
VSR/A	232	71	31%
VSR/B	146	55	38 %
Rinovirus	122	79	65 %
Adenovirus	37	32	87%
HMPV	26	12	46 %

*\*No mutuamente exclusivos*

*Piedra et al, PAS 2009 (publication no. 4315.3, abstract no. 750499)*

# Patogénesis de Bronquiolitis con Énfasis en VSR

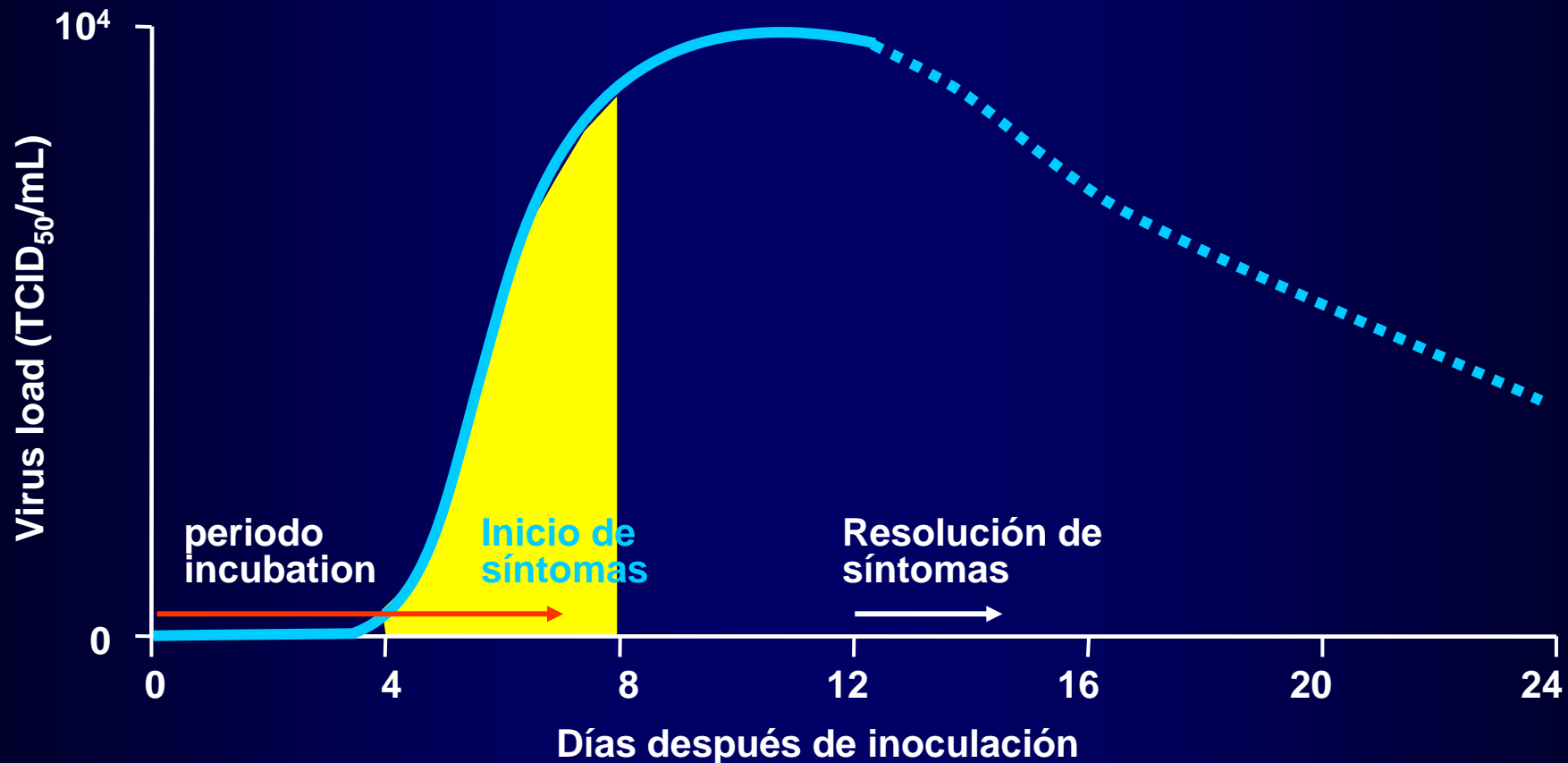


# Duración Típica de Estancia Hospitalaria en Infecciones por VSR

<u>País</u>	<u>Días</u>
Estados Unidos	3
Francia	4
Reino Unido	4
Gracia	6
Bélgica	8
Alemania	9
Italia	9
Holanda	10

Behrendt CE, et al. *Eur J Pediatr.* 1998;157:215; Syrogiannopoulos y Greek VSR Study Group. *ESPID.* 2000; Kneyber MC, et al. *ESPID.* 2000; van Woensel JB, et al. *Arch Dis Child.* 2002;86:370-1

# Carga Viral en Infección de Vías Respiratorias Inferiores por VSR



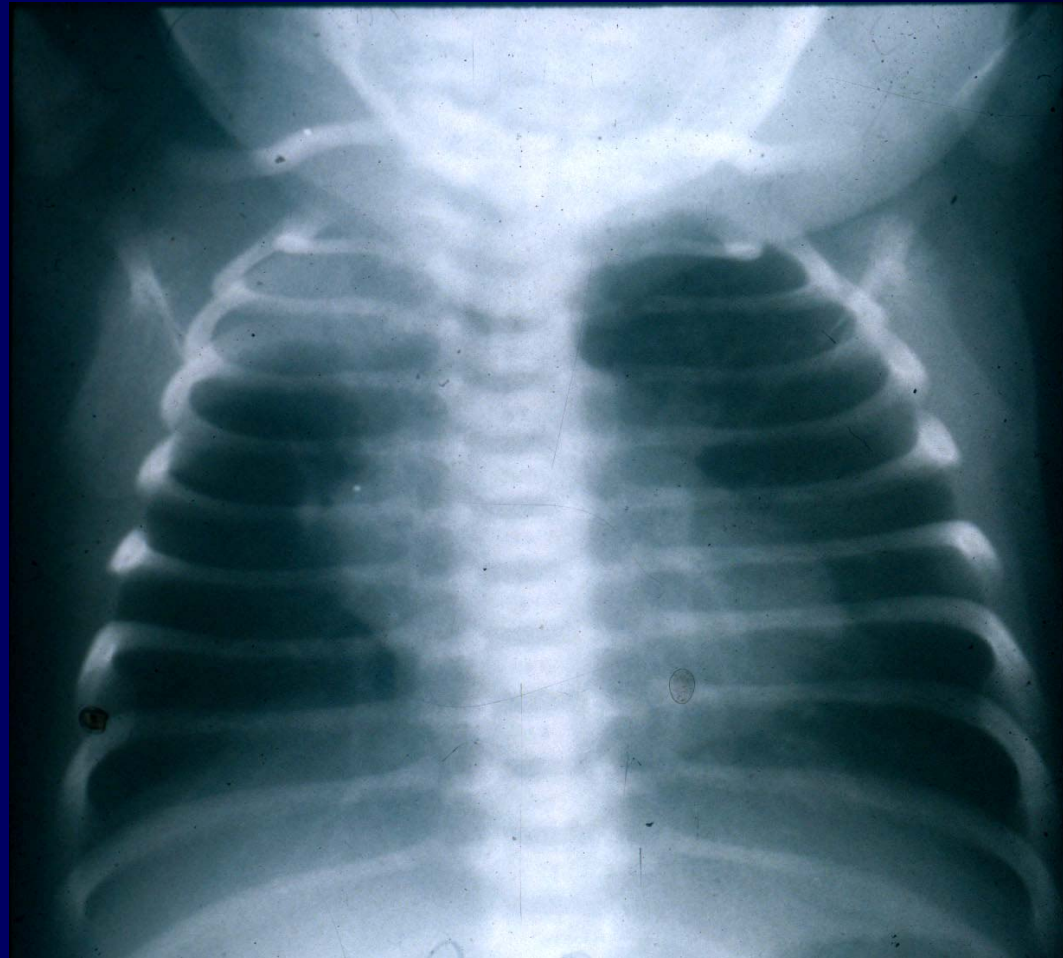
TCID<sub>50</sub>/mL = tissue culture infectious dose for 50% of test units per milliliter

# Rx de tórax Típica de VSR Infección de Vías Respiratorias Inferiores (IVRI)

Atrapamiento  
de aire

Atelectasias

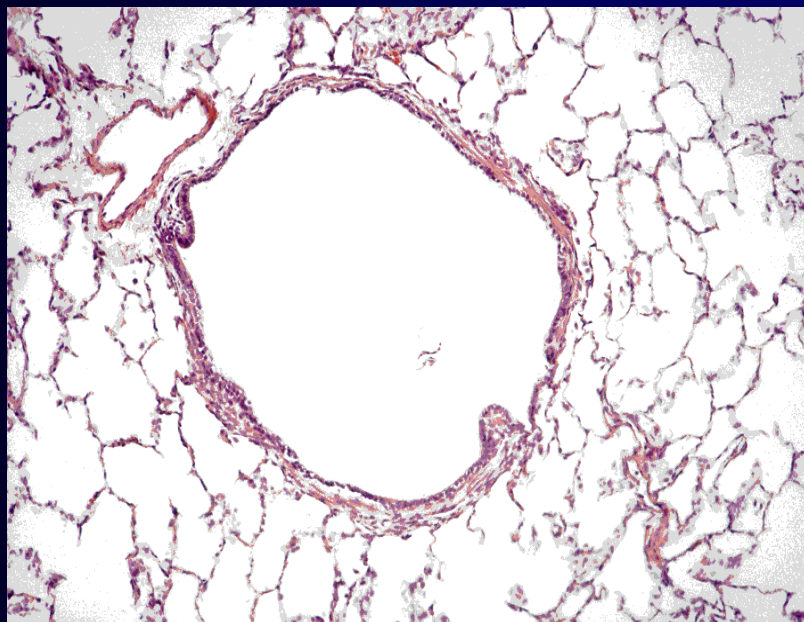
Densidades en  
banda





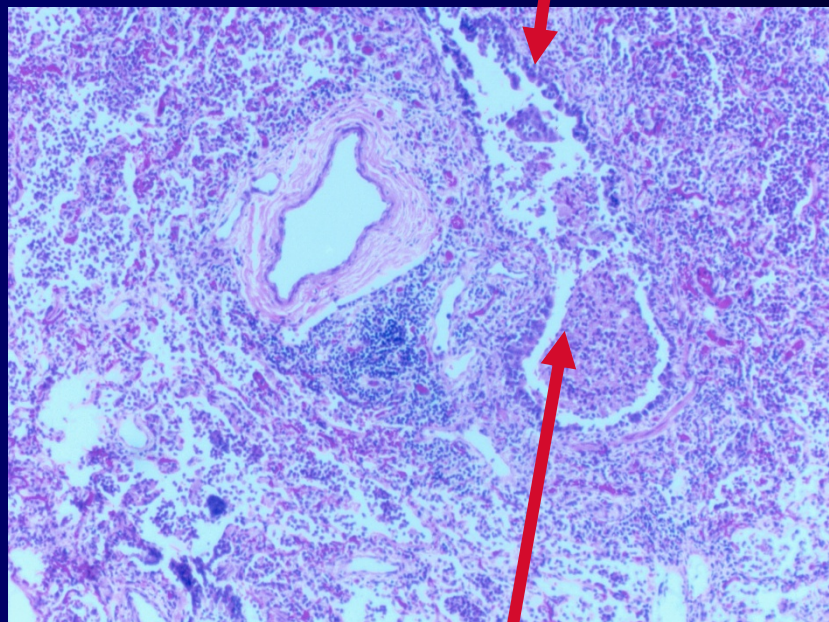
# VSR Bronquiolitis

Pulmón Normal



Pulmón infectado x VSR

Infiltrados Broncocéntricos



Desprendimiento epitelial con exudados y fibrina

# VSR Morbilidad

	Enfermedad Cardíaca	Enfermedad Pulmonar	Immuno-deficient	EG < 37 wks	Edad < 6 wks	Riesgo No Conocido
No.	57	79	21	148	101	372
Días Hospital	11	10	10	7	6	5
% UTI	31.6	36.7	19.1	25	28.7	7.3
% ventilado	19.3	25.3	14.3	18.2	16.8	3.2
% muertes	5.3	5.1	4.8	3.4	1	0

# Factores de Riesgo Mayores de VSR

Nacimiento Prematuro

- Anatomía alterada de la vía aérea
- Ausencia de anticuerpos maternos

Enfermedad Pulmonar  
Crónica

- Hiperreactividad bronquial
- Capacidad Pulmonar Reducida

Enfermedad Congenita  
del Corazón

- Hiperreactividad vascular pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Aumento del flujo sanguíneo pulmonar

Enfermedad Neuromuscular

- Disminución de la fuerza y resistencia de músculos respiratorios

Imunodeficiencia

- Disminución de las defensas del huésped
- Capacidad alterada para eliminar el virus

# Factores de Riesgo Adicionales para VSR

- **Factores de Riesgo Mayores**
  - Peso Bajo al nacer (aumento en riesgo mortalidad)
  - Hermanos y vivir en hacinamiento
  - Guardería
  - Exposición al humo de tabaco (pasivo y durante el embarazo)
  - Exposición a otros contaminantes ambientales del aire
- **Otros Factores de Riesgo Documentados**
  - Nacimiento múltiple, educación materna baja, historia familiar de asma, alimentación al seno mínima, otras condiciones de alto riesgo
- **El riesgo puede aumentar con ↑ número de factores presentes**

# Production de Citoquinas Inflammatorias en la Infección Primaria con VSR y Otros Virus Respiratorios Comunes

- Una hipótesis actual atribuye la patogénesis a la inflamación inata
- 396 Infantes evaluados : VSR=46; hMPV=22; & Flu=19
- Manifestaciones Clínicas : VSR similar a hMPV; sibilancias menos comunes con Infecciones por Influenza
- Respuesta Acute Inflammatoria (IL-12, TNF- $\alpha$ , IL6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10): VSR=Influenza>hMPV
- Los hallazgos sugieren que hMPV y VSR cada uno causa enfermedad via mecanismo diferente o comparten un mecanismo común que es distinto a la respuesta inata.
- Esto puede explicar porqué los agentes anti inflamatorios tienen poco beneficio terapéutico

# Metapneumovirus Humano induce un Perfil de Citoquinas Pulmonares Distintas de las del VSR

Citoquina	VSR	HMPV	Papel
IL-1	+++	+	pro-inflamatoria
Il-6	+++	+	pro-inflamatoria
TNF- $\alpha$	+++	+	pro-inflamatoria
GM-CSF	+	+++	neutrófilos
G-CSF	+++	+	neutrófilos
IFN- $\alpha$	+	+++	antiviral
IL-10	+++	+	inmunoregulatorio
Il-17	+++	+	inmunoregulatorio

# Resumen: Immunopatogénesis de Virus Sincicial Respiratorio Bronquiolitis

- Niños con Bronquiolitis por VSR citoquinas y quimoquinas significativamente más elevadas comparados con niños con Bronquiolitis no-VSR.
- La gravedad de la enfermedad no fue diferente entre la Bronquiolitis VSR y la Bronquiolitis no-VSR.
- Citoquinas y quimoquinas pro-inflamatoria así como la citoquina anti-inflamatoria IL-10 estuvo elevada en niños que no requirieron terapia sostenida con oxígeno.

# Relación entre Citoquinas y Quimoquinas en Lavado Nasal y la Gravedad de la Bronquiolitis

	Casa	Ingresado	Oxygen ≤ 24 hours	Oxygen > 24 hours	IVF ≤ 24 hours	IVF > 24 hours
IL-2	1.16	1.16	<b>1.16**</b>	0.89	<b>1.16**</b>	0.89
IL-6	<b>2.60*</b>	0.62	2.20	0.57	1.96	0.62
IL-8	<b>303.07*</b>	61.35	<b>273.47*</b>	41.22	<b>277.10*</b>	29.84
IFN- $\gamma$	5.39	0.86	5.00	0.69	<b>5.00*</b>	0.35
TNF- $\alpha$	6.92	1.29	<b>6.15*</b>	1.02	<b>6.34*</b>	0.53
IL-1 $\beta$	37.54	3.34	<b>21.53*</b>	1.30	20.07	1.26
G-CSF	157.71	22.28	<b>123.20*</b>	15.72	<b>120.94*</b>	3.52
MIP-1 $\beta$	<b>43.43*</b>	11.07	36.01	4.22	<b>35.61*</b>	4.07

\*  $P \leq 0.05$ , \*\*  $P \leq 0.01$ ; Bennett et al. JID 2007; 195:1532-40.

# La IVRI Grave Causada por VSR se Caracteriza por la Ausencia de Respuesta de Linfocitos Citotóxicos Pulmonares

- Se cree que la replicación del virus y la respuesta inmune contribuyen a la enfermedad
- Comparando la respuesta inada en infantes que sobreviven la infección
- Analizando el tejido pulmonar de casos fatales
- La respuesta de Citoquina en infantes que sobreviven: IVRA=IVRB; Influenza>VSR
- VSR Fatal: detección de antígeno viral, casi ausencia de linfocitos CD-8 positivos y células NK con marcadores marcados de apoptosis
- VSR Fatal se caracterizó por una respuesta inmune adaptativa inadecuada con replicación viral robusta y apoptosis



# VSR e Infecciones Bacterianas Sistémicas Secundarias

- **Infección Bacteriana Grave**
  - Durante una Bronquiolitis por VSR las Infecciones Bacterianas secundarias tales como: IVRB, sepsis, y Infecciones genitourinarias son raras
  - Se calcula que ocurren solamente en 1.2%-1.6% de aquellos niños estudiados
  - El uso rutinario de antibióticos debería ser desalentado

Hall CB, et al. *J Pediatr*. 1988;113:266-71;

Purcell K, Fergie J. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:322-4



## Papel de Esteroides y Bronquiolitis

# Resolviendo la Obstrucción de la Vía Aérea

- Numerosas terapias han sido usadas en un intento de aliviar la obstrucción de la vía aérea:
  - Succión e irrigación nasal
  - Fisioterapia pulmonar (FTP)
  - Broncodilatadores
  - Mezcla de Helio y Oxygeno (heliox)
  - **Corticosteroides**
  - **Modificadores de Leucotrienos (LTM)**
  - Mucolíticos (Dornase alpha) o solución salina hipertónica
  - Surfactante Exogeno

# Tratamiento Farmacológico de de Bronquiolitis en Infantes y Niños: Una Revisión Sistemática

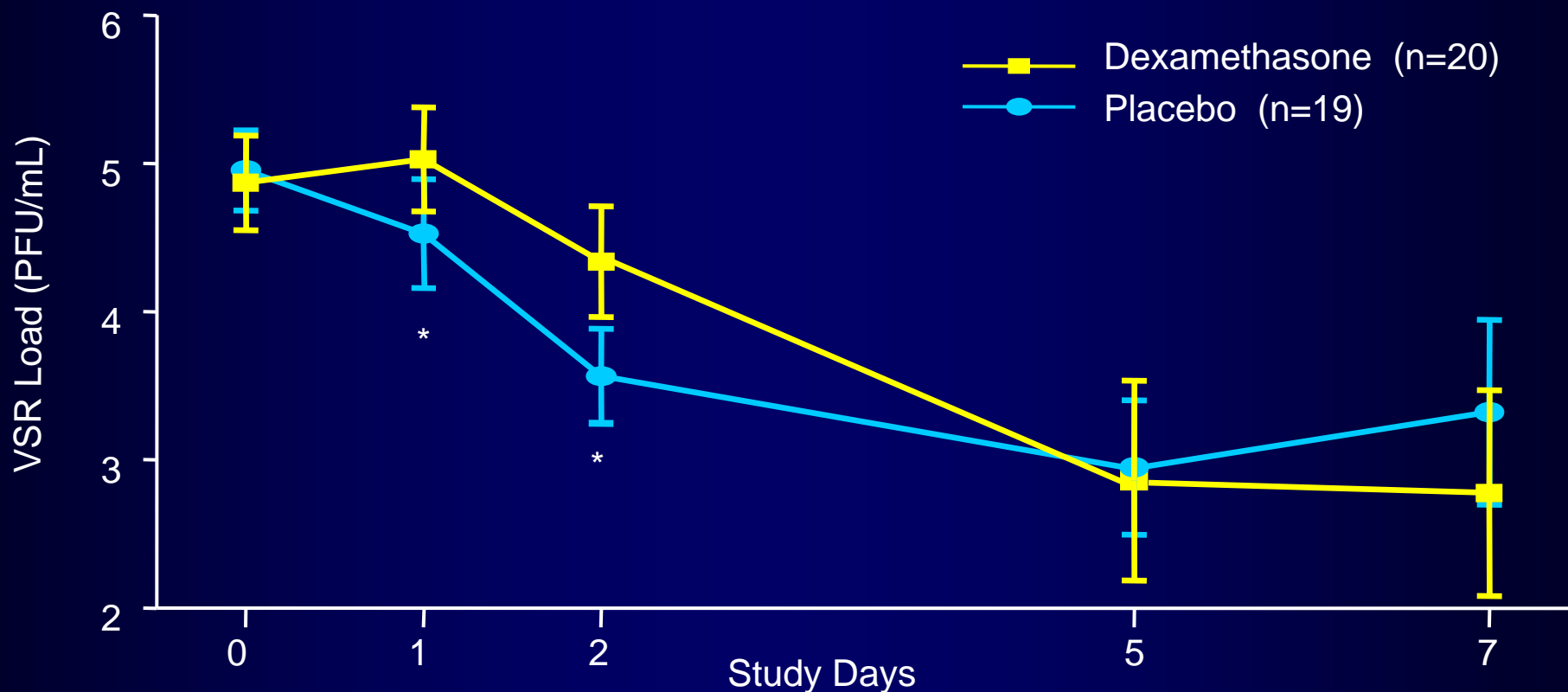
- 14 estudios de tratamiento revisados de 1996 to 2002
- La intervención incluyó: Prednisolona, dexametasona, budesonide nebulizado, MDI budesonida, y MDI fluticasona
- Resultados primarios: tasa de Hospitalización, duración de Hospitalización, calificación clínica, tiempo para resolución, reingreso por enfermedad respiratoria a los 12 meses, síntomas sibilancias/ tos a 1, 2, 6 y meses, necesidad de terapia inhalatoria para asma a los 2 años
- Resultados globales: 7 estudios mostraron no beneficio, 4 estudios tuvieron mejoría en por lo menos uno de los resultados , y 3 estudios tuvieron peores resultados
- **Conclusions:** Hay poca evidencia que apoye el papel rutinario de los corticosteroide inhalados o sistémicos en niños con Bronquiolitis

# Efecto de la Dexamethasone en la Inflamación Pulmonar inducida por VSR en Niños

- **Objetivo:** evaluar el efecto la dexametasona IV ( 0.5 mg/kg dosis c/ 12 hrs x 4 d) en Citoquinas en el aspirado traqueal de Niños con enfermedad grave x VSR
- **Study Design:** Ensayo controlado de doble vía en Niños <2 yrs
- **Results:**
  - Disminución significativa del día 0 a día 5 de: IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-17, eotaxen, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\alpha$  & MIG
  - Disminución significativa de día 0 a día 1 de: IL-1, IL-8, MIP-1 $\beta$  & RANTES
  - En el día 5 IL-13, IL-17, IL-8 y MIP-1 $\beta$  fueron más altas en el grupo de dexamethasone
  - Leve correlación inversa entre MIP-1 $\alpha$  , MIP-1 $\beta$  y eotaxen y gravedad de la enfermedad
- **Conclusion:** La dexametasona sistémica no impactó en las citoquinas pro-inflamatorias

# Esteroides en Pacientes Intubados con VSR

## Carga de VSR en Aspirado de Tráquea



\*p<0.05, Wilcoxon rank-sum test

# Un Ensayo Clínico Controlado Multicéntrico de Dexametasona para Bronquiolitis

- La evidencia de la efectividad de corticosteroides para tratar la Bronquiolitis es limitada.
- Diseño del estudio: Estudio multicéntrico de dos vías, aleatorizado, una dosis única de dexametasona oral (1 mg/kg) en infantes con primer episodio de sibilancias diagnosticadas en la sala de urgencias.
- Resultados primarios: Tasa de Hospitalización,
  - Resultados secundarios: cambio en la calificación de evaluación respiratoria
- Resultados: No hubo diferencia en la tasa de Hospitalización (39.7% vs 41%) o mejoría respiratoria entre los grupos de dexametasona y placebo.
- **Conclusiones:** En infantes con Bronquiolitis moderate-a-severa que fueron tratados en la sala de Urgencias con una dosis única de dexametasona no se alteró la tasa de Hospitalización o la condición respiratoria.

## Esteroides – NO debe permanecer la controversia

- Para el primer episodio de sibilancias debidas a a VSR los esteroides actualmente NO son recomendados
- Los ensayos clínicos proporcionan poca evidencia que apoyen el tratamiento con esteroides en la Bronquiolitis por VSR
- Algunos estudios reportan efectos positivos a largo plazo en las sibilancias post bronquiolitis después de tratamiento con esteroides
- La mayoría de los estudios placebo-control no muestran que el riesgo de sibilancias subsecuentes disminuya
- El libro Rojo de la AAP dice: “en infantes hospitalizados con Bronquiolitis por VSR, los corticosteroides no son efectivos y no están indicados.”

# Montelukast y Tratamiento del VSR

- Infantes frecuentemente desarrollan sibilancias recurrentes después de una Bronquiolitis por VSR
- Ensayo clínico aleatorizado entre 130 Infantes (3 to 36 meses) hospitalizados con VSR
  - Grupo de estudio: 5-mg montelukast diariamente por 28 días seguidos de 28 días de no tratamiento
  - El grupo de Montelukast estuvo libre de síntomas el 22% de los días y noches comparado con el 4% del grupo placebo ( $p < 0.05$ ) durante los 28 días de tratamiento.
- Durante los 28 días subsecuentes de no tratamiento no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento y placebo



## Montelukast para el Tratamiento de los Sintomas Respiratorios post for the Bronquiolitis por VSR en Niños

- **Objetivo:** Evaluar la eficacia de montelukast a 4 y 8 mg
- **Diseño del estudio:** Estudio de dos vías en niños de 3-24 meses de edad hospitalizados por 1er o 2º episodio de Bronquiolitis x VSR. 979 Niños fueron aleatorizados a recibir la droga o placebo durante un periodo de 4 semanas (periodo 1) y 20 semanas (periodo 2)
- **Resultados primarios:** Porcentaje de días libres de síntomas (%SFD) sin tos, sibilancias o dificultad respiratoria
- **Results:** No hubo diferencia significativa en los días libres de síntomas en el periodo 1 (4 semanas) y periodos 1 & 2 (24 semans).
- **Conclusion:** Montelukast no mejora los días libres de síntomas posterior a una Bronquiolitis x VSR.

# Montelukast para Bronquiolitis Aguda

- Cystenyl leucotrienos están implicados en la inflamación de la Bronquiolitis
- Aleatorizado, placebo control: 53 infantes hospitalizados media de edad 3.8 months con primer episodio de Bronquiolitis aguda
  - Grupo de estudio: 4-mg montelukast diariamente desde el ingreso al alta
- Montelukast no mejoró la evolución clínica de la Bronquiolitis aguda.
- No hay diferencias en los resultados primarios ni secundarios p. ej.: días de estancia, calificación de gravedad clínica, niveles de citoquinas.
- Hay una tendencia leve en los infantes con montelukast para recuperarse más lentamente.

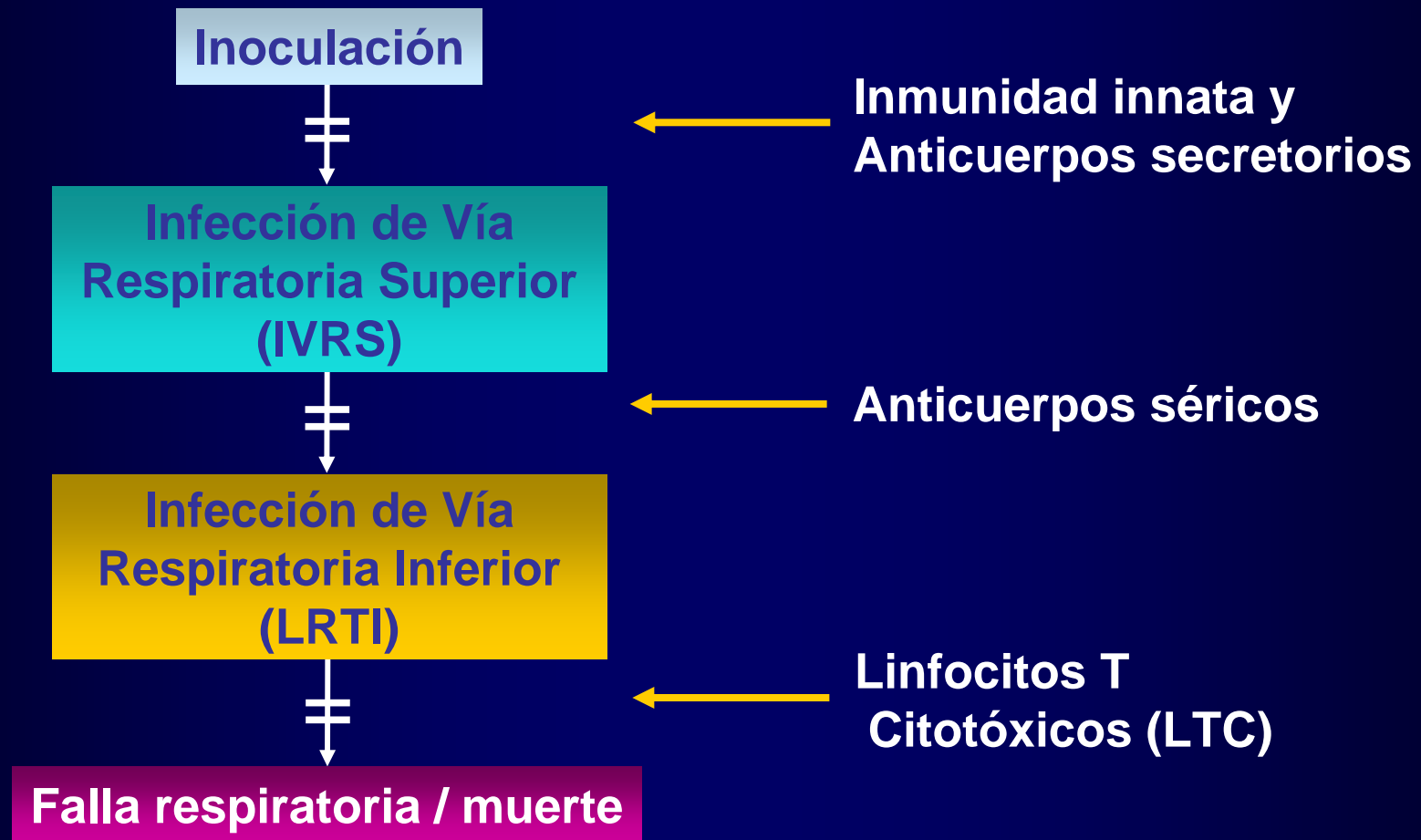
Palivizumab (Synagis) profilaxis



# Prevención de VSR

- Esfuerzos para disminuir la diseminación del VSR spread incluyen:
  - Limitar el contacto con personas infectadas
  - Remover de guardería y grupos
  - Higiene apropiada: Lavado de manos frecuente
  - Desinfección de superficies expuestas a secreciones infecciosas
  - Agrupar (aislar) pacientes hospitalizados con VSR

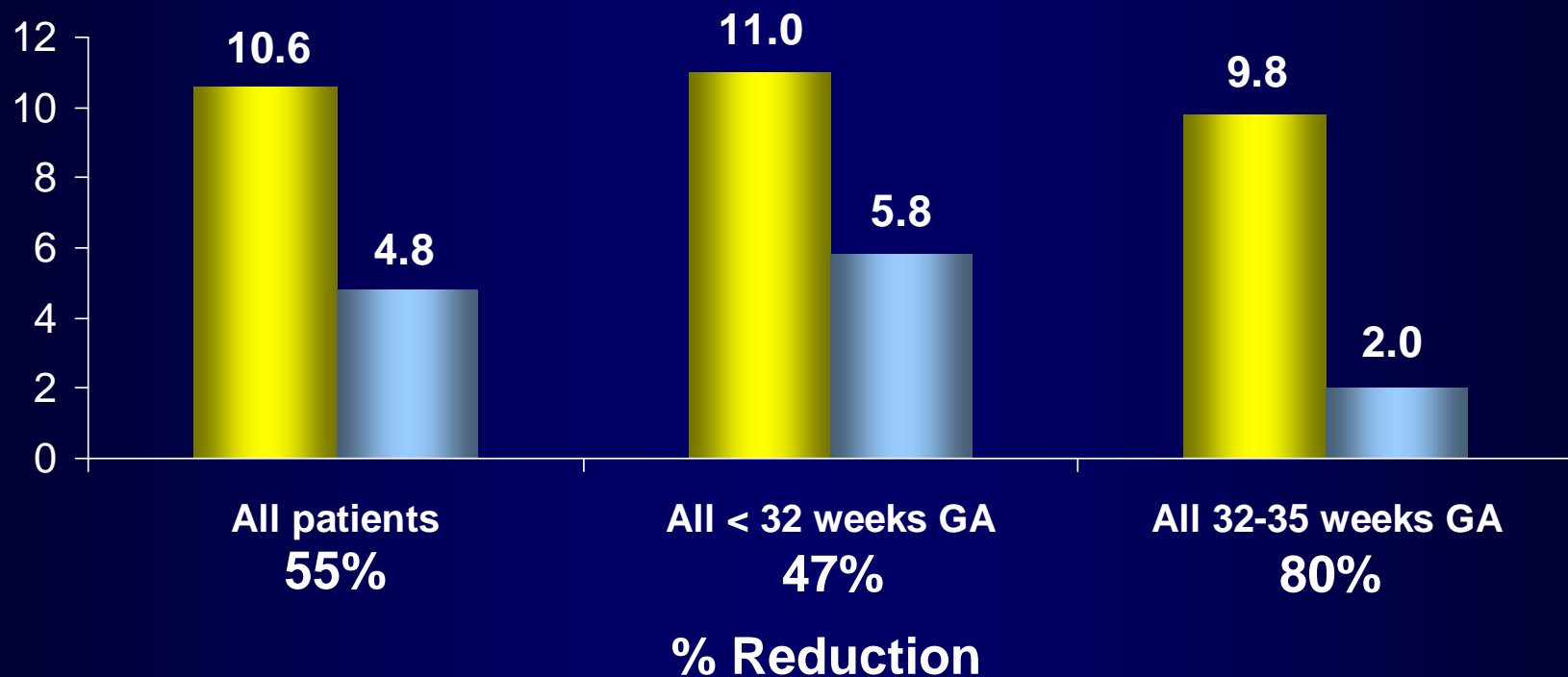
# Progresión de Enfermedad Respiratoria x Virus y Mecanismos de Inmunidad



# Tasa de Hospitalización VSR por Subgrupos

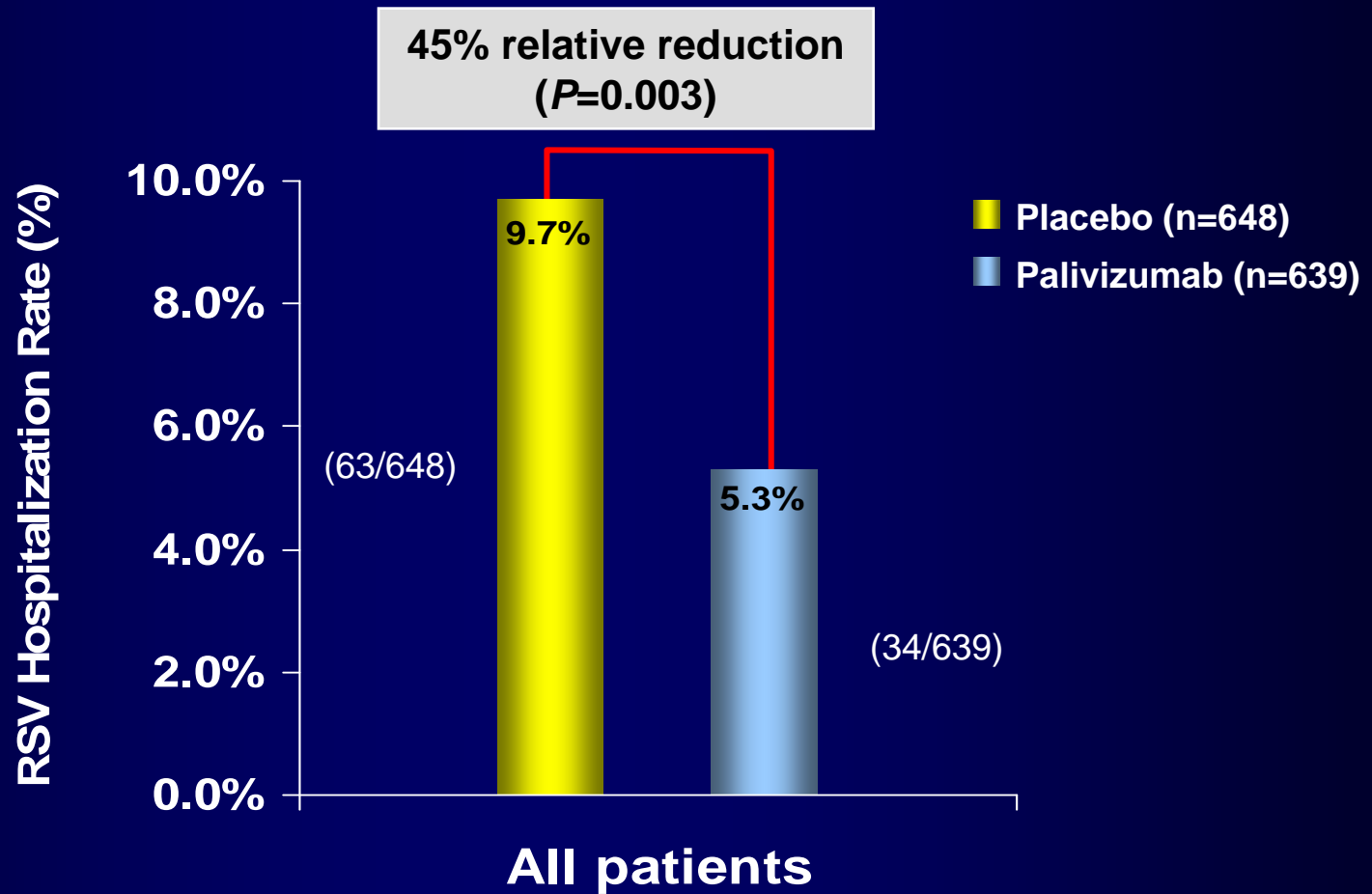
■ Placebo: 1996-1997 IMpact-RSV trial (n=500)

■ Synagis® (palivizumab): 1996-1997 IMpact-RSV trial (n=1,002)



# Estudio Enfermedad Cardíaca Congénita: VSR

## Tasa de Hospitalización



# Resumen

- El VSR y el rinovirus son los virus asociados más frecuentemente con Bronquiolitis.
- El daño inducido por virus en la vía aérea más que la respuesta inflamatoria antiviral parece ser el contribuyente principal de la Enfermedad por Bronquiolitis
- Bronquiolitis VSR no está asociada con un incremento en el riesgo de infección bacteriana grave.
- Los esteroides sistémicos o inhalados o el montelukast no son superiores al placebo en la Bronquiolitis.
- La profilaxis con Palivizumab profilaxis en infantes de alto riesgo está asociada con una reducción significativa de la hospitalización relacionada al VSR