

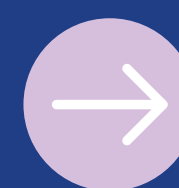


· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

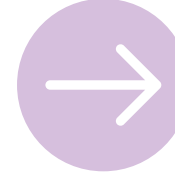
INFECCIÓN POR VRS

Slide deck 1

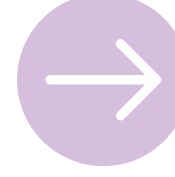
.....



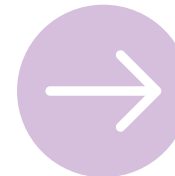
Introducción



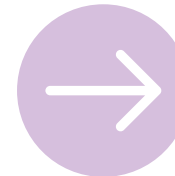
Características del VRS



Inmunología del VRS



Manifestaciones clínicas
y pruebas diagnósticas



Biomarcadores



Conclusiones

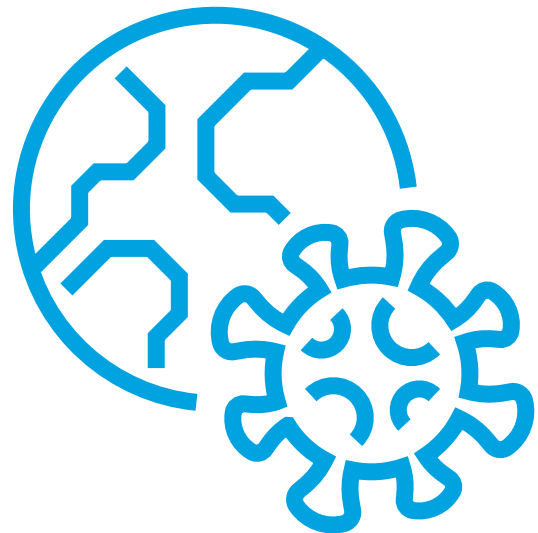




· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

Introducción

.....



El **VRS** es una de las principales causas de IVRI, principalmente bronquiolitis y neumonía en lactantes y una de las principales causas **de hospitalización en todos los lactantes**^{2,3}



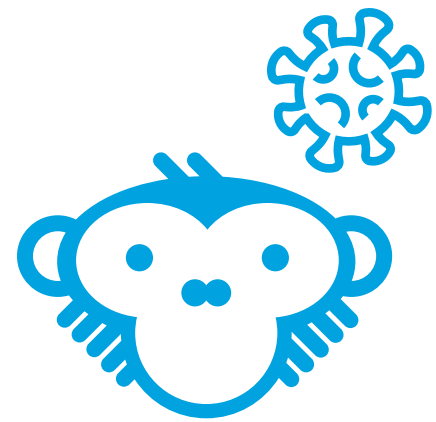
Representa la **segunda causa** más frecuente de **mortalidad infantil** en **países** con **recursos limitados**¹

Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Coryza. (22538)

J. A. MORRIS, R. E. BLOUNT, JR. AND R. E. SAVAGE. (Introduced by J. E. Smadel.)

Department of Virus Diseases, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C.

Received June 7, 1956. P.S.E.B.M., 1956, v92.



El VRS fue descubierto en **1956** como agente de coriza del **chimpancé**¹

RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS
OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE
CORYZA AGENT (CCA)

I. ISOLATION, PROPERTIES AND CHARACTERIZATION¹

By

ROBERT CHANOCK,² BERNARD ROIZMAN AND RUTH MYERS

(Received for publication July 2, 1957)

RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS
OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE
CORYZA AGENT (CCA)

II. EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF INFECTION IN INFANTS
AND YOUNG CHILDREN¹

By

ROBERT CHANOCK² AND LAURENCE FINBERG¹

(Received for publication July 22, 1957)



Pronto se reconoció que estaba asociado con **infecciones infantiles** (humanas)^{1,2}



A principios de la década de 1960, se identificó como el **agente causante de infecciones infantiles comunes**¹:

- Enfermedad aguda de las vías respiratorias superiores
- Bronquitis
- Bronquiolitis
- Bronconeumonía

Studies of Acute Respiratory Illnesses Caused by Respiratory Syncytial Virus. I. Laboratory Findings in 109 Cases. (26452)

V. V. HAMPARIAN, A. KETLER, M. R. HILLEMANN, C. M. REILLY, L. MCCLELLAND, D. CORNFELD AND J. STOKES, JR.

Received January 24, 1961. P.S.E.B.M., 1961, v106.

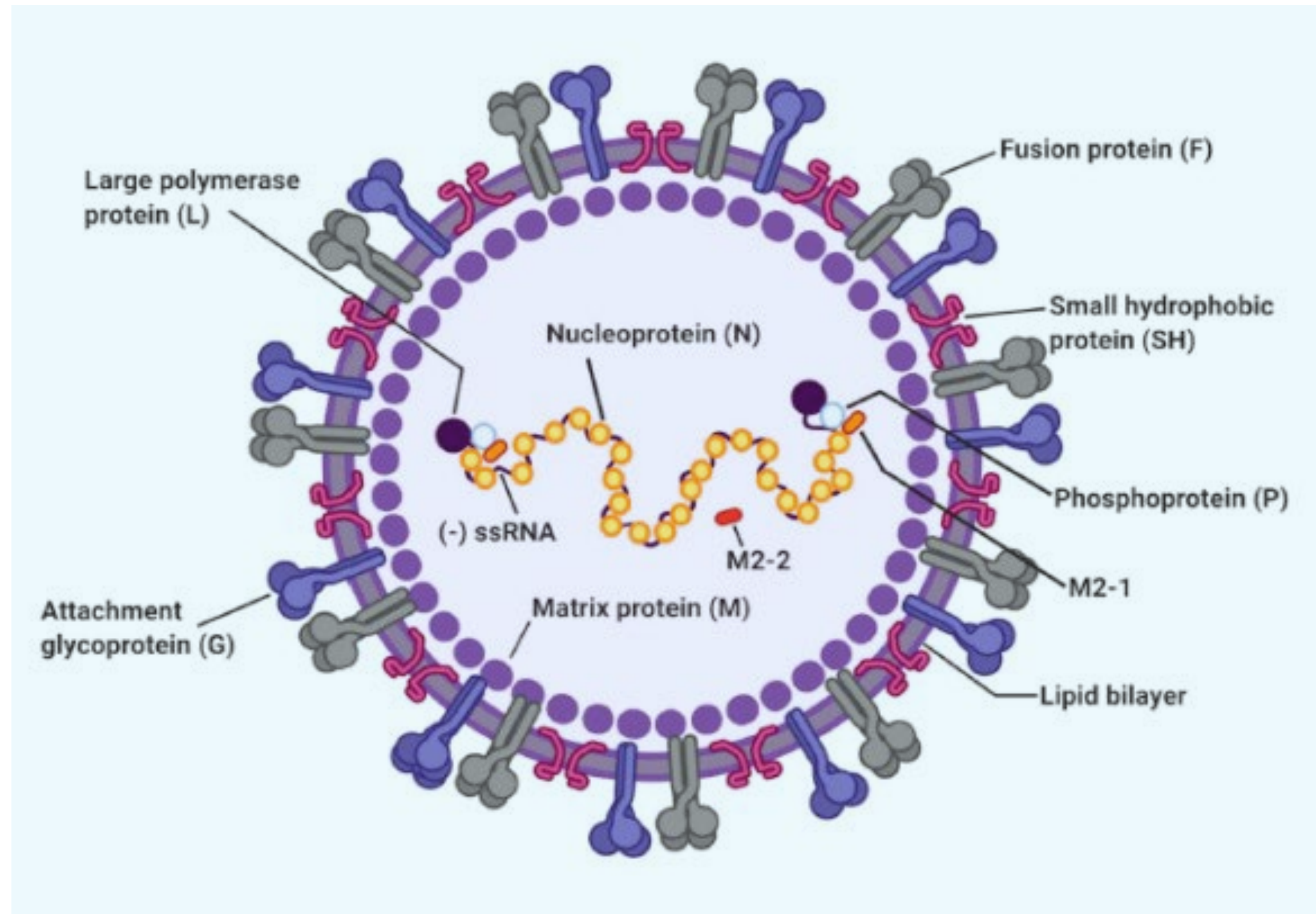


· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

Características del VRS

.....

VRS: virus respiratorio sincitial.



Jung HE, *et al.* Viruses. 2020;12(1):102

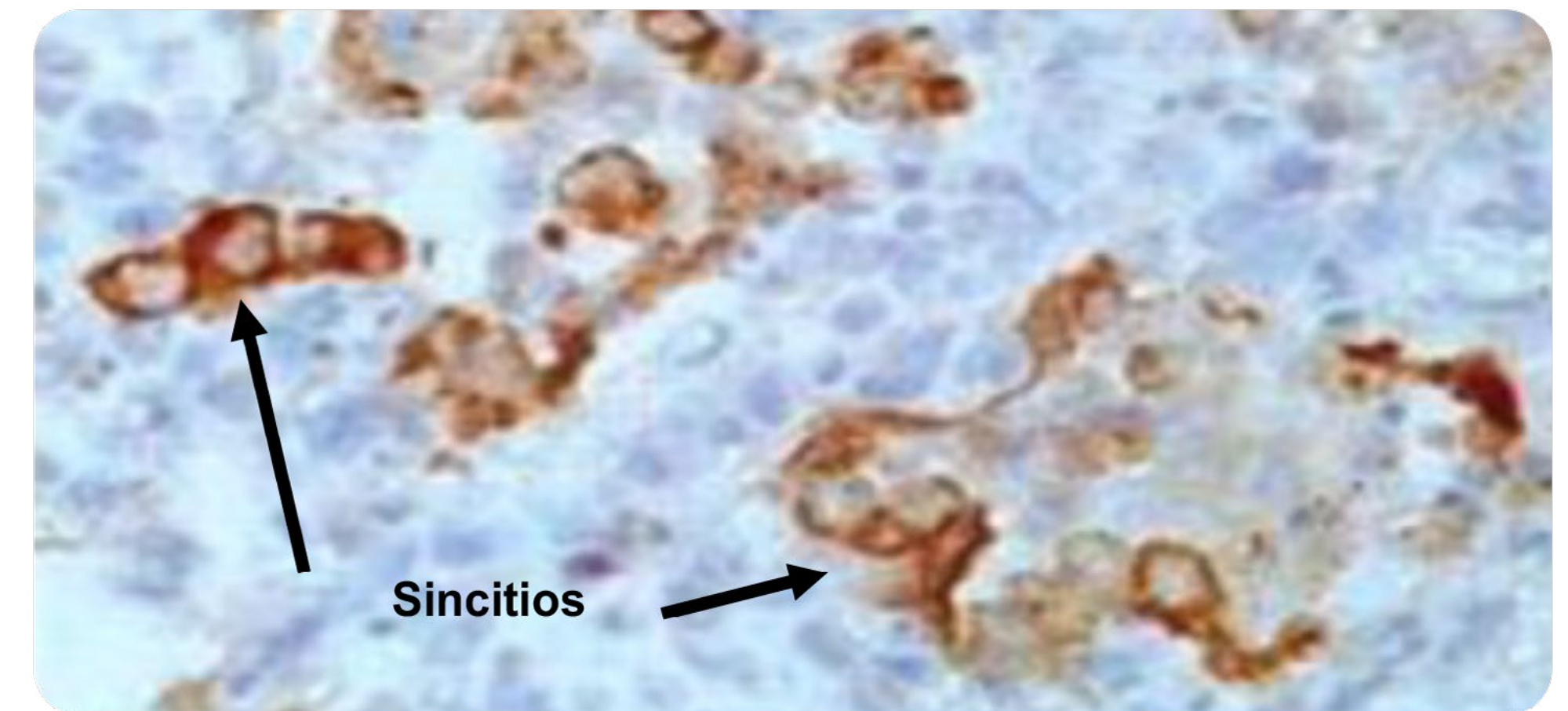
- > El VRS es un ortopneumovirus que pertenece a la familia Pneumoviridae¹
- > Genoma de ARN monocatenario, de sentido negativo, con envoltura, no segmentado^{1,2}
- > 2 subgrupos antigénicos: A y B^{1,2}
- > 3 glicoproteínas de superficie^{1,2}

ARN: ácido ribonucleico; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Mejias A, *et al.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(1):36-46. 2. Karron R. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. pp. 943-949.

3 glicoproteínas de superficie^{1,2}:

- **SH (pequeña, hidrófoba)**: no es necesaria para iniciar la infección por el virus
- **G (proteína de unión)**: se dirige a las células ciliadas de las vías respiratorias, interviene en la adherencia a las células huéspedes; determina el subtipo A o B
- **F (proteína de fusión)**: inicia la penetración del virus; diana principal de posibles vacunas/anticuerpos monoclonales porque es clave para la infección, está altamente conservada entre los subtipos A y B y porque tiene varios sitios antigénicos que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes de alta potencia



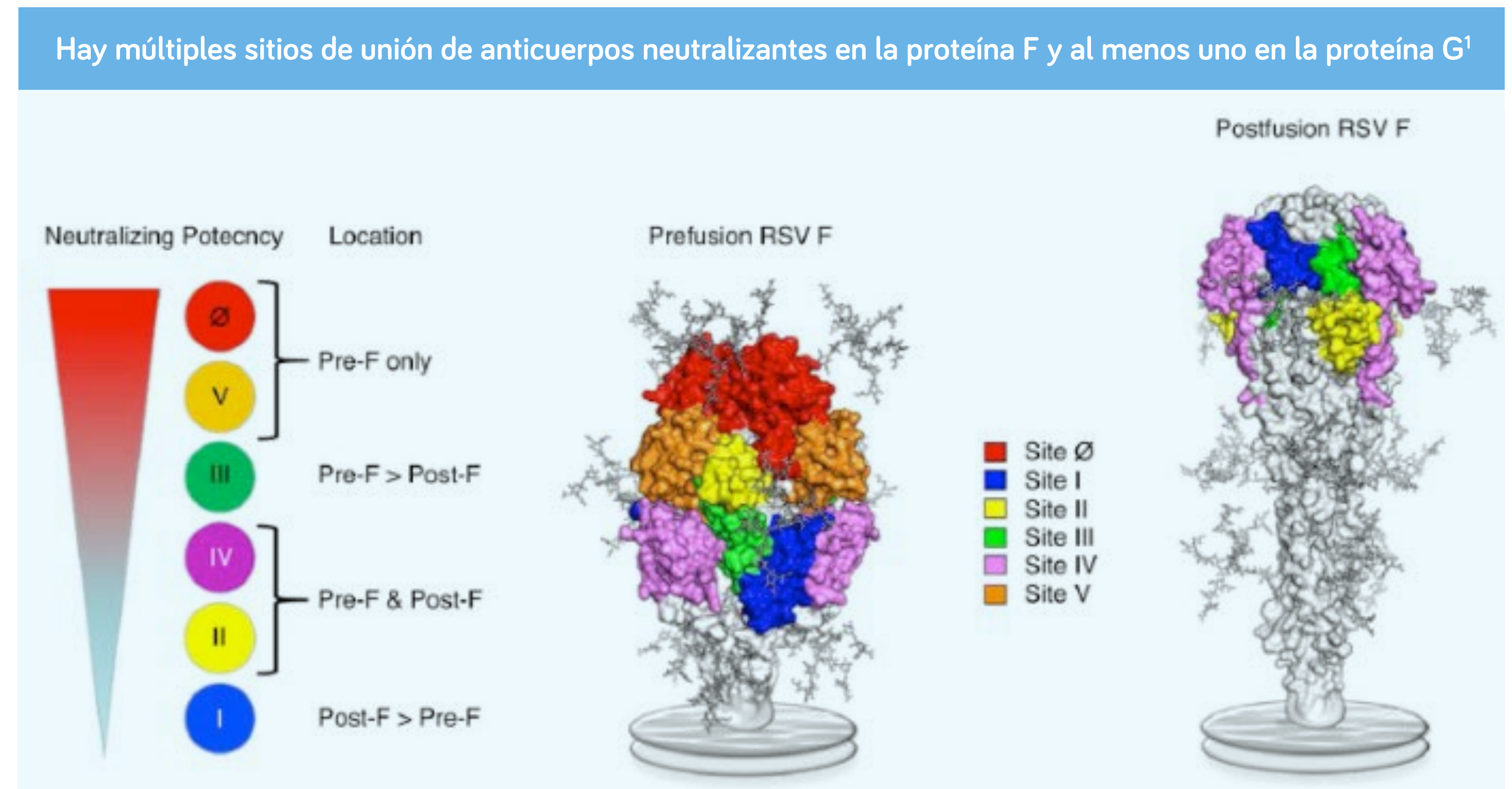
La proteína F fusiona la membrana del virus y de la célula, y en una fase tardía de la infección hace que las células infectadas se fusionen produciendo los sincitios característicos¹

ARN: ácido ribonucleico; VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Mejias A, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(1):36-46. 2. Karron R. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. pp. 943-949.

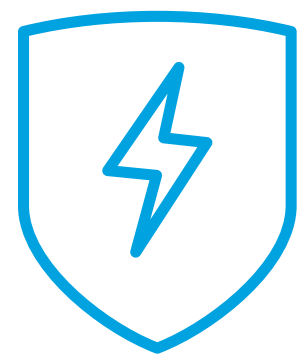
Las proteínas de superficie del VRS como **dianas de prevención**:

- De las 11 proteínas que componen el VRS, **solo la proteína F y la G son diana de los anticuerpos neutralizantes**¹



Graham BS, et al. Curr Opin Virol. 2017;23:107-112.

Las proteínas de superficie del VRS como **dianas de prevención**:



- > Los **anticuerpos dirigidos a la glicoproteína F son generalmente más potentes y de protección cruzada**, pero la glicoproteína G tiene un epítipo sensible a la neutralización en el dominio conservado central que hace que valga la pena considerarlo como antígeno vacunal¹



- > **La proteína F está altamente conservada** y su neutralización impide la infección por VRS²



- > El **efecto de la pérdida de la proteína G**, va desde cierta inhibición de la replicación hasta la prevención total de la replicación¹

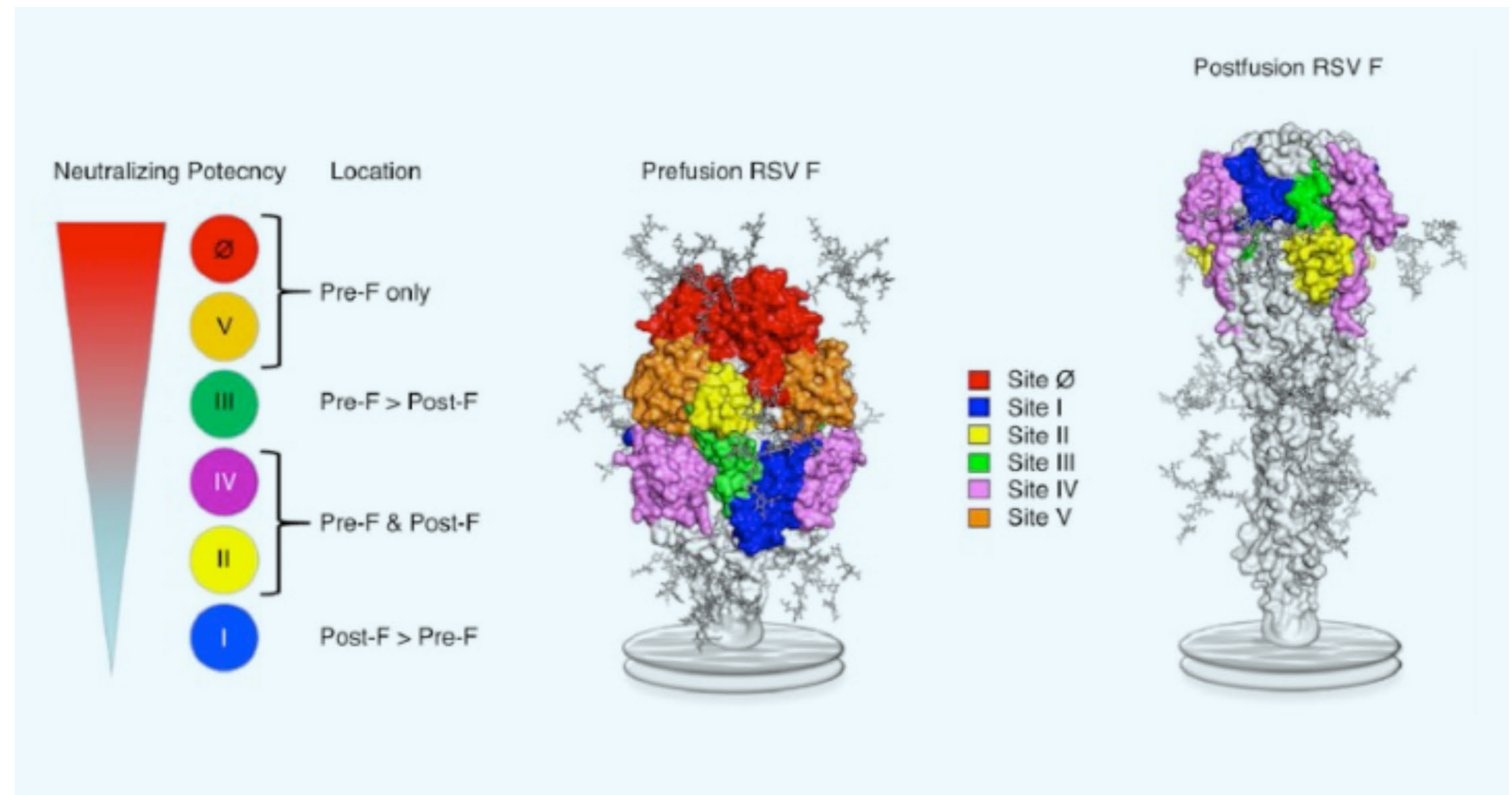
Las proteínas de superficie del VRS como **dianas de prevención**:



- > **La proteína F se considera la diana antigénica principal** para el desarrollo de profilaxis por varias razones¹:
 - > **Regula la entrada** del virus
 - > Posee una relativa **conservación genética y antigénica**
 - > Se ha demostrado que el **anticuerpo monoclonal anti-F, palivizumab, reduce la enfermedad grave por VRS** en lactantes de alto riesgo

Las proteínas de superficie del VRS como **dianas de prevención**:

- > La comprensión de la proteína F en sus 2 conformaciones, pre-F y post-F, ha revolucionado el campo de la biología del VRS¹
- > La estabilización de la conformación pre-F ha llevado a la determinación de epítomos virales que provocan anticuerpos altamente neutralizantes²
- > La sensibilidad de neutralización de cada sitio antigénico **está directamente relacionada con la unión exclusiva o preferencial a la conformación pre-F**³

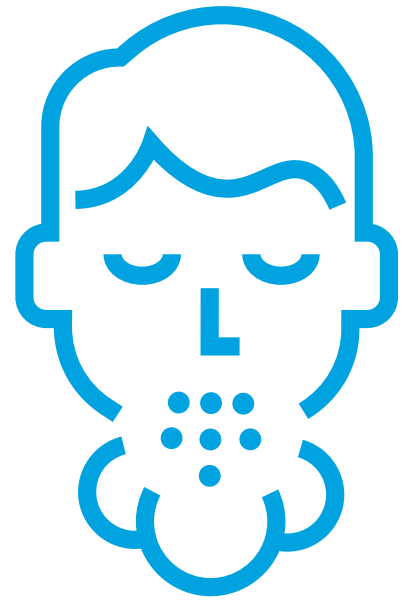


Graham BS, et al. 3.

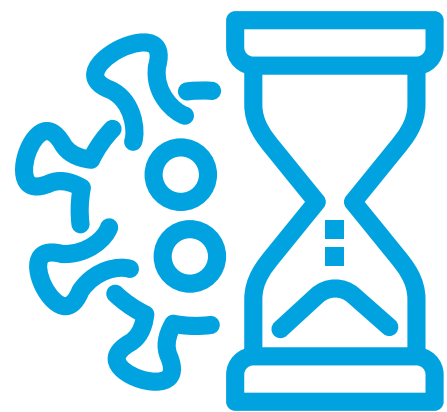
pre-F: prefusión; **post-F:** posfusión; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Mejias A, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(1):36-46. 2. McLellan JS, et al. J Virol. 2011;85(15):7788-7796.

3. Graham BS, et al. Curr Opin Immunol. 2017;23:107-112.



- > **Se transmite principalmente a través de las gotas de Flügge** que se diseminan en el contacto entre personas¹:
 - > Inhalación o penetración a través del contacto con los ojos o la boca
 - > Contacto con objetos/superficies contaminados del entorno
- > Algunos estudios han demostrado que el **contacto con la comunidad**, incluidos los **entornos de cuidado infantil**, es el **mayor contribuyente al riesgo de infección por VRS**²
- > El VRS generalmente lo adquieren los niños de **otras personas durante la edad pediátrica**, y la **infección por VRS en hermanos mayores** es una **fuentes importante de infección en lactantes**²
- > La eliminación de virus a través de las secreciones respiratorias de los pacientes puede durar de **3 a 8 días**, si bien en los **lactantes muy pequeños** se puede prolongar hasta **3 o 4 semanas**³



VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Schweon SJ. Nursing. 2016;33(2):59-60. 2. Baraldi E, et al. Hum Vaccin Immunother. 2022 Jun 20;2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322. Online ahead of print.

3. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/vrs.pdf>. Último acceso: agosto de 2022.



- > **Es un virus muy frágil**, se destruye rápidamente por variaciones de pH y de temperatura¹
 - > A 55 °C la infectividad disminuye rápidamente²
 - > A temperatura ambiente solo se conserva el 10 % de la infectividad a las 48 horas²
 - > Inactivación rápida con pH <5 o contacto con éter, cloroformo y detergentes²

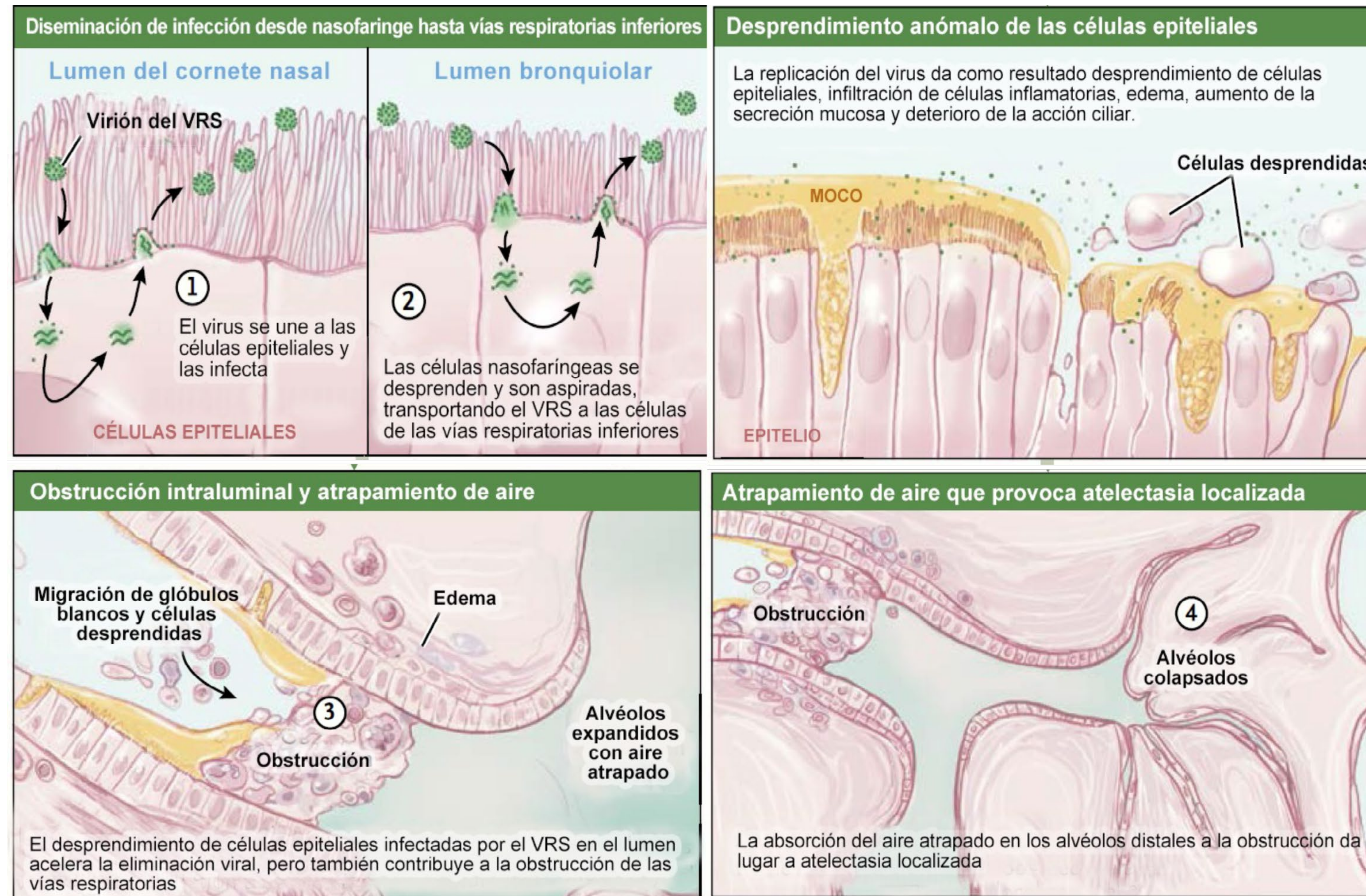


- > **Es altamente contagioso**, ya que puede sobrevivir^{2,3,4}:
 - > Hasta 30 minutos en las manos
 - > 1-2 horas en la ropa
 - > 3-30 horas en superficies no porosas vs. menos de 1 hora en superficies porosas
- > Su **R₀ estimado** oscila entre **1,7 y 8,2**⁵

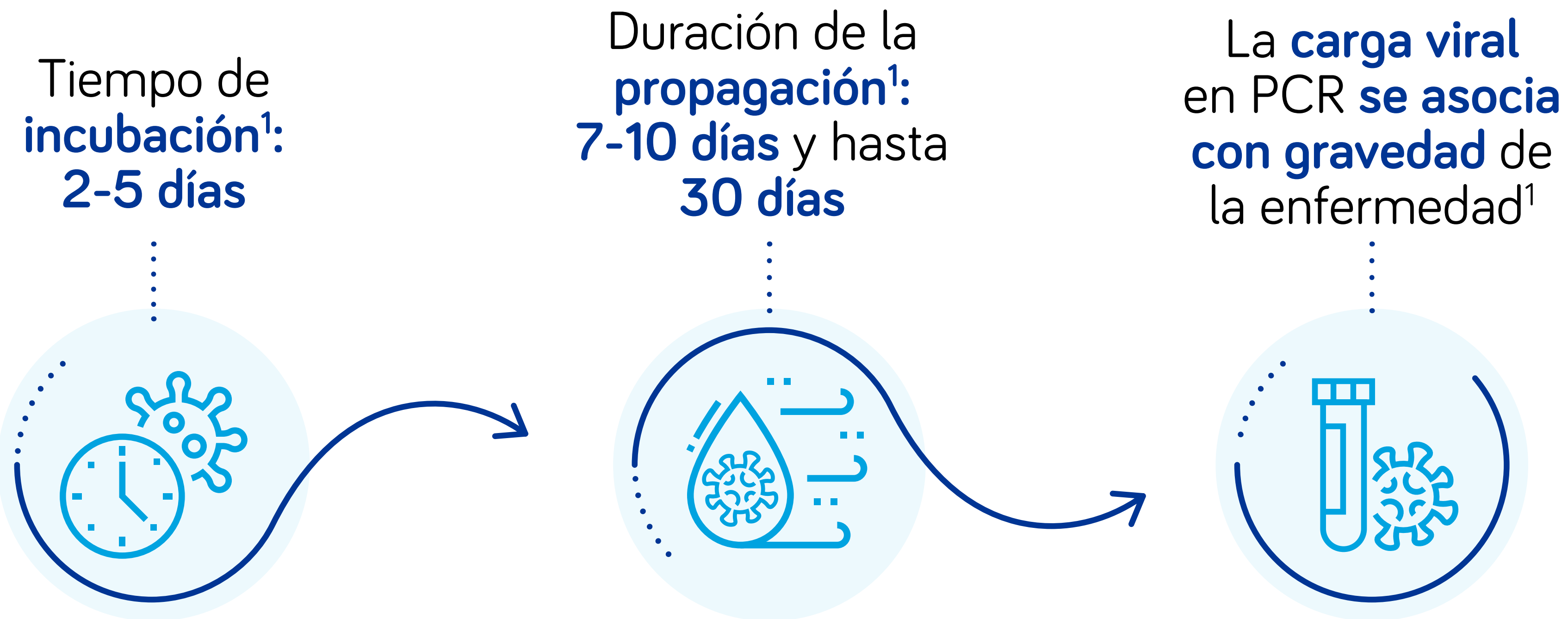
VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/vrs.pdf>. 2. Walsh EE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015;1948-1960.e3. 3. Figueras Aloy J, et al. An Pediatr (Barc). 2005;63(4):357-362. 4. Alfayate S, et al. 2014. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/test_de_deteccion_rapida_de_virus_respiratorio_sincitial.pdf. Último acceso: agosto de 2022. 5. Reis J, Shaman J. Infect Dis Model. 2018;19;3:23-34.

Fisiopatología de la infección por VRS



Meissner HC. N Engl J Med. 2016;374(1):62-72.



Cargas virales más elevadas al inicio del cuadro respiratorio, con una disminución muy rápida y constante, se asociaron con una enfermedad por VRS menos grave en niños²



· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

Inmunología del VRS

.....

La **inmunidad** natural al VRS es **incompleta** y la **reinfección** puede ocurrir **a lo largo de la vida**, aunque las manifestaciones de la enfermedad difieren¹

- Aunque los lactantes de poca edad pueden generar respuestas inmunitarias humorales y celulares después de la infección (y la vacunación), la eficacia de las respuestas posteriores está parcialmente influenciada por la primera respuesta²
- En los lactantes las infecciones primarias son más graves, pero con frecuencia ocurren reinfecciones más leves durante el segundo (~80 %) y el tercer año (46 %-65 %) de edad²
- Adultos inmunes al VRS pueden infectarse repetidamente con una única cepa viral, lo que apoya la insuficiencia de la respuesta inmunitaria al VRS²

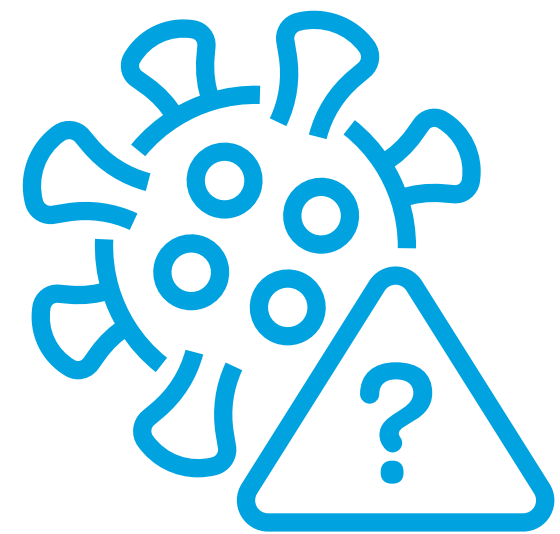


VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Karron R. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. pp. 943-949.

2. Mejias A, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(1):36-46.

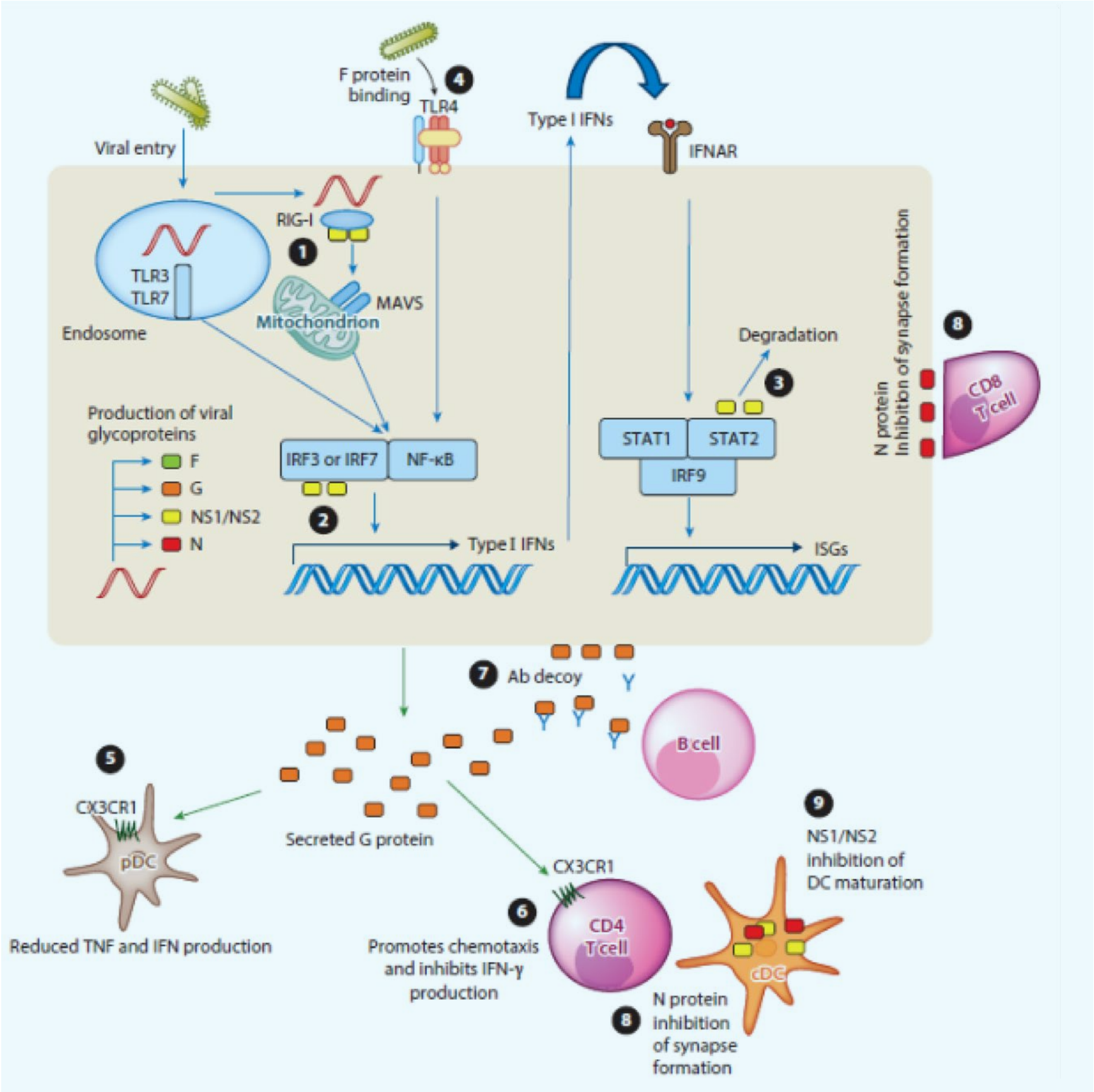
¿Por qué?



Los **mecanismos** que interfieren con la inducción de inmunidad duradera frente al VRS **no se conocen bien**²



El VRS previene una respuesta inmune efectiva interfiriendo con la inmunidad del huésped a diversos niveles¹



Las proteínas NS1 y NS2 del VRS son disruptores de las respuestas inmunitarias innatas²

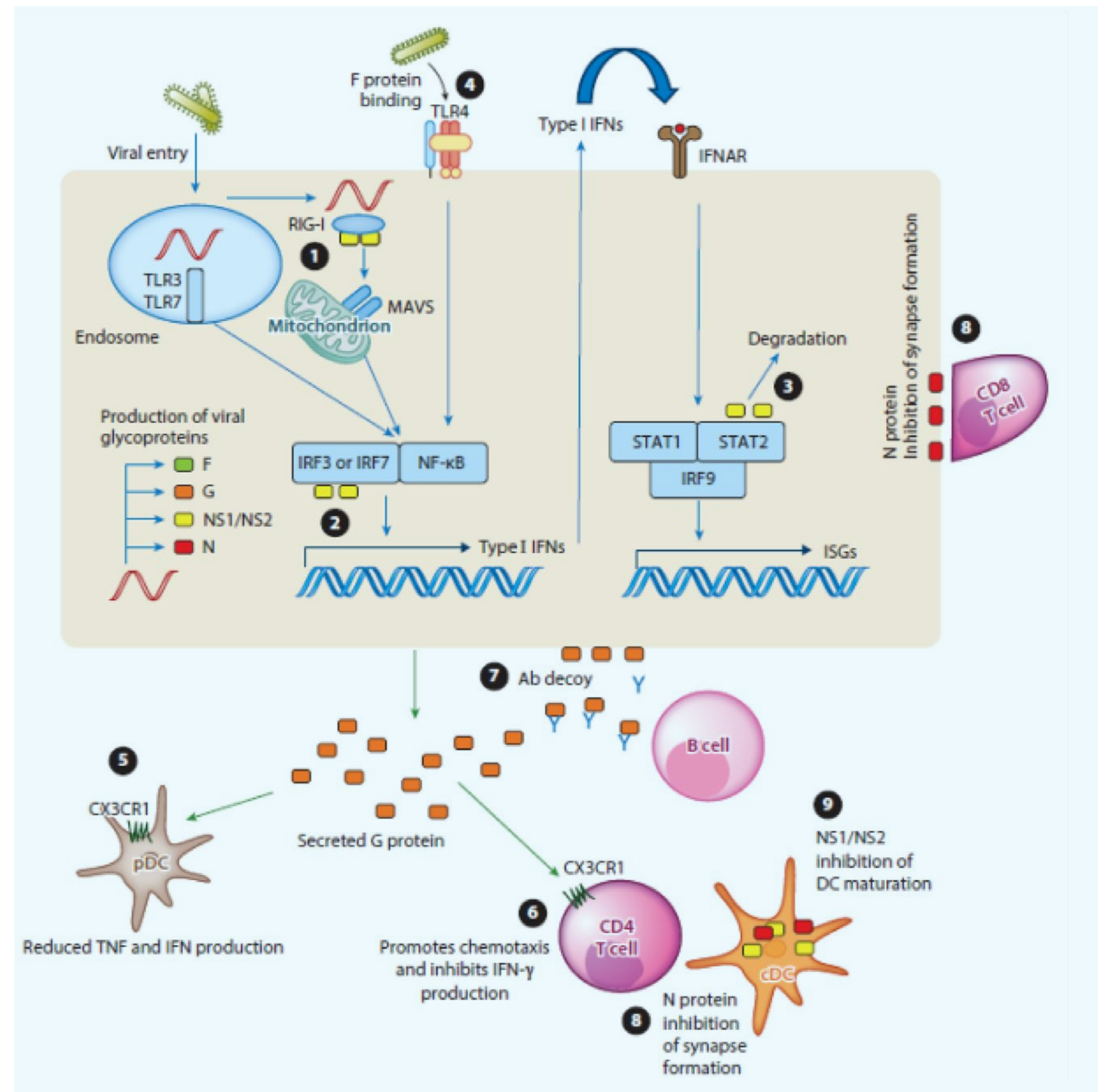
- 1. NS2 se une a RIG-I y altera la señalización innata a través de MAVS¹
- 2. NS1 impide la unión de IRF3 al promotor de IFN-β; las proteínas G y N también pueden inhibir la producción de interferón tipo I¹
- 3. NS1 y NS2 aumentan la degradación de STAT2¹
- 4. La **proteína F** se une a TLR4 y puede provocar la **desensibilización de las vías de señalización de TLR**¹

Openshaw PJM, et al.¹

CD4: cluster of differentiation 4, por sus siglas en inglés; **CD8:** cluster of differentiation 8, por sus siglas en inglés; **CX3CR1:** receptor de la quimiocina CX3C ligando 1; **IFN:** interferón; **IRF3:** receptor de interferón 3; **MAVS:** proteína de señalización antiviral de la mitocondria; **NS:** proteína no estructural; **RIG-I:** gen I inducible por ácido retinoico; **STAT2:** proteína transductora de señales y activadora de la transcripción 2; **TLR:** receptores tipo Toll; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Openshaw PJM, et al. Annu Rev Immunol. 2017;35:501-532. 2. Sedeyn K, et al. PLoS Pathog. 2019;15(10):e1007984.

El VRS previene una respuesta inmune efectiva interfiriendo con la inmunidad del huésped a diversos niveles¹



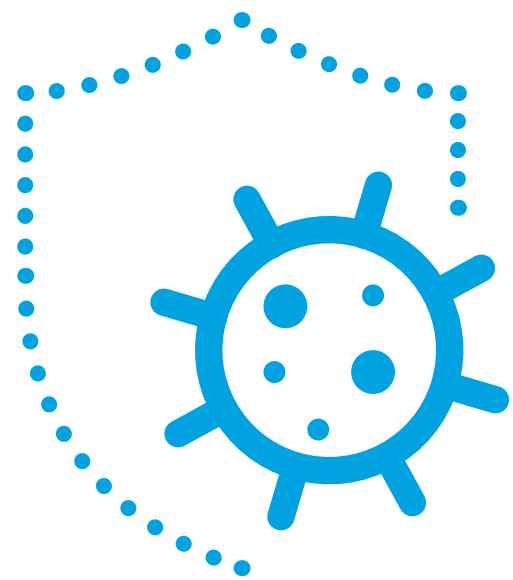
Respuesta inmunitaria de corta duración, con anticuerpos protectores y células T que disminuyen en semanas o meses hasta niveles en los que ya no se logra la protección¹

- 5 La proteína G viral secretada puede unirse a CX3CR1 en células dendríticas plasmocitoides y algunos linfocitos, lo que conduce a una quimiotaxis alterada y una función reducida¹
- 6
- 7 La **proteína G** secretada puede actuar como un **señuelo, uniéndose a anticuerpos neutralizantes específicos**¹
- 8 La proteína N puede interrumpir la sinapsis inmunológica formada por las células T *helper* CD4+ y los linfocitos citotóxicos CD8+¹
- 9 **NS1/NS2 reducen la maduración de las células dendríticas convencionales, atenuando su eficacia como células presentadoras de antígenos**¹

Openshaw PJM, et al.¹

CD4: cluster of differentiation 4, por sus siglas en inglés; **CD8:** cluster of differentiation 8, por sus siglas en inglés; **CX3CR1:** receptor de la quimiocina CX3C ligando 1; **IFN:** interferón; **IRF3:** receptor de interferón 3; **MAVS:** proteína de señalización antiviral de la mitocondria; **NS:** proteína no estructural; **RIG-I:** gen I inducible por ácido retinoico; **STAT2:** proteína transductora de señales y activadora de la transcripción 2; **TLR:** receptores tipo Toll; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Openshaw PJM, et al. Annu Rev Immunol. 2017;35:501-532.



Sistemas inmunitarios inmaduros¹:

- > Cambio de clase limitado e hipermutación somática
- > Sesgo inherente Th2 que afecta su capacidad para desarrollar respuestas CD8+ y T *helper* óptimas

La inmunidad se deteriora aún más por la **inhibición de las respuestas de interferón tipo I causada por el virus** y la innumodulación por la forma secretada de la proteína G¹



CD8: cluster of differentiation 8, por sus siglas en inglés; **Th2:** células T *helper* de tipo 2.

1. Ruckwardt TJ, et al. Immunity. 2019;51(3):429-442.

Se desconoce por qué la infección por VRS no induce niveles altos de anticuerpos totalmente protectores¹

Anticuerpos maternos



Explicación más probable de la relativa resistencia de los lactantes a la bronquiolitis en las primeras semanas de vida¹:

➤ Protección frente a la infección por VRS y reducción de la carga viral

Suprimen la inducción de inmunidad específica frente al VRS, particularmente en los primeros meses de vida²

➤ Los lactantes son especialmente susceptibles durante el periodo que transcurre tras la disminución de anticuerpos maternos y hasta que sean capaces de generar anticuerpos eficaces²

Como la **vida media de los anticuerpos neutralizantes maternos** frente al VRS suele **oscilar entre 36 y 42 días**, o incluso menos, **es razonable que todos los lactantes se vuelvan susceptibles o incluso altamente susceptibles** a la infección por VRS **poco después del primer mes de vida³**

VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Openshaw PJM, *et al.* Annu Rev Immunol. 2017;35:501-532. 2. Ruckwardt TJ, *et al.* Immunity. 2019;51(3):429-442. 3. Baraldi E, *et al.* Hum Vaccin Immunother. 2022 Jun 20;2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322. Online ahead of print.

Se desconoce por qué la infección por VRS no induce niveles altos de anticuerpos totalmente protectores¹

Anticuerpos del lactante

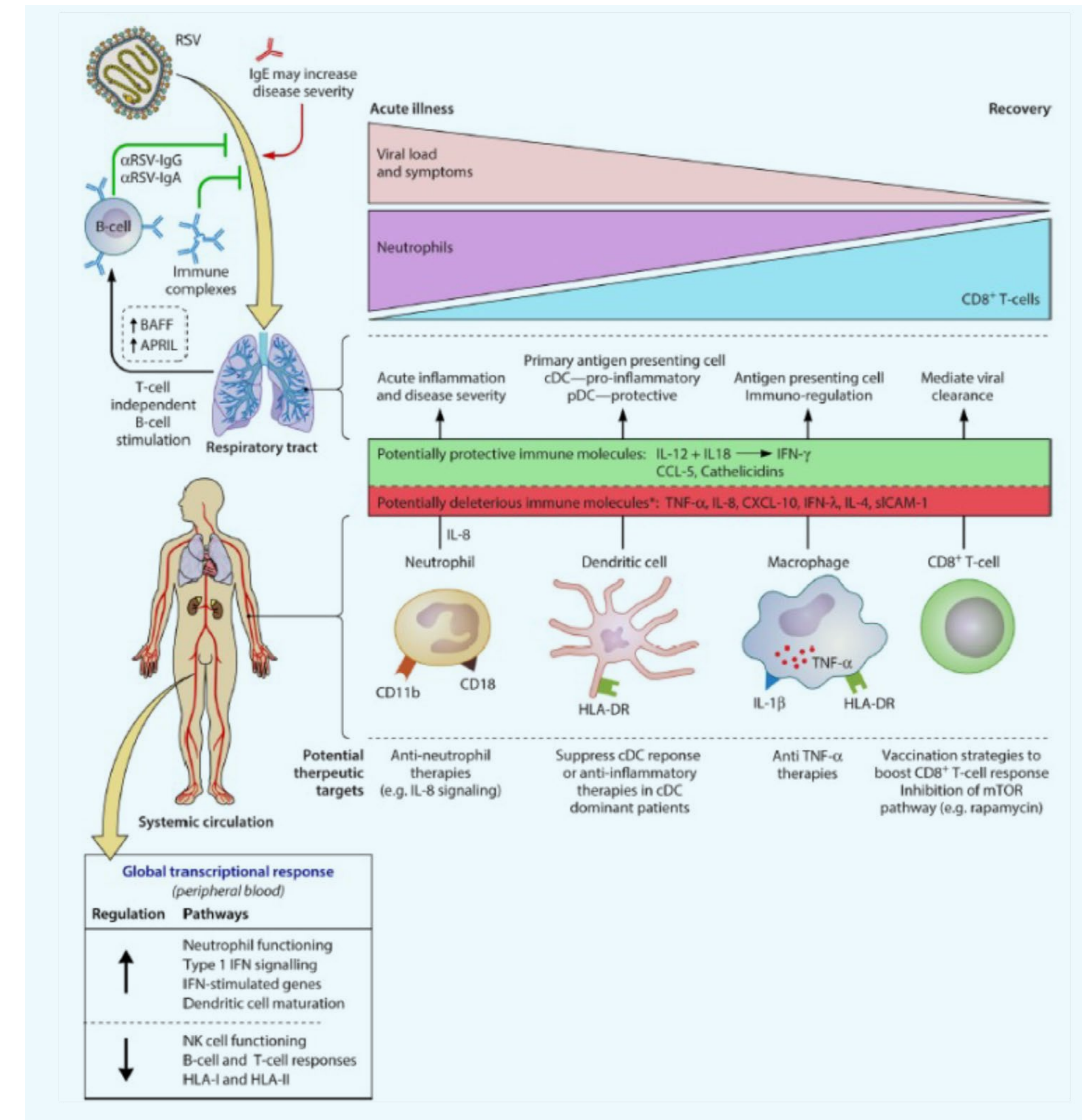


La infección por VRS en los lactantes puede conducir a la generación de una **respuesta primaria de anticuerpos IgG e IgA**, pero la respuesta del lactante...

- Es relativamente débil y poco funcional
- Tiene una duración corta
- Disminuye hasta alcanzar los niveles previos a la infección en 3 o 4 meses

Inflamación neutrofílica nociva, mientras que las células T CD8+ y el IFN- γ tienen funciones protectoras¹

- Hay una fuerte respuesta inicial de neutrófilos a la infección por VRS en humanos, que se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad y está mediada por IL-8¹
- Las células dendríticas migran a los pulmones como la principal célula presentadora de antígenos¹



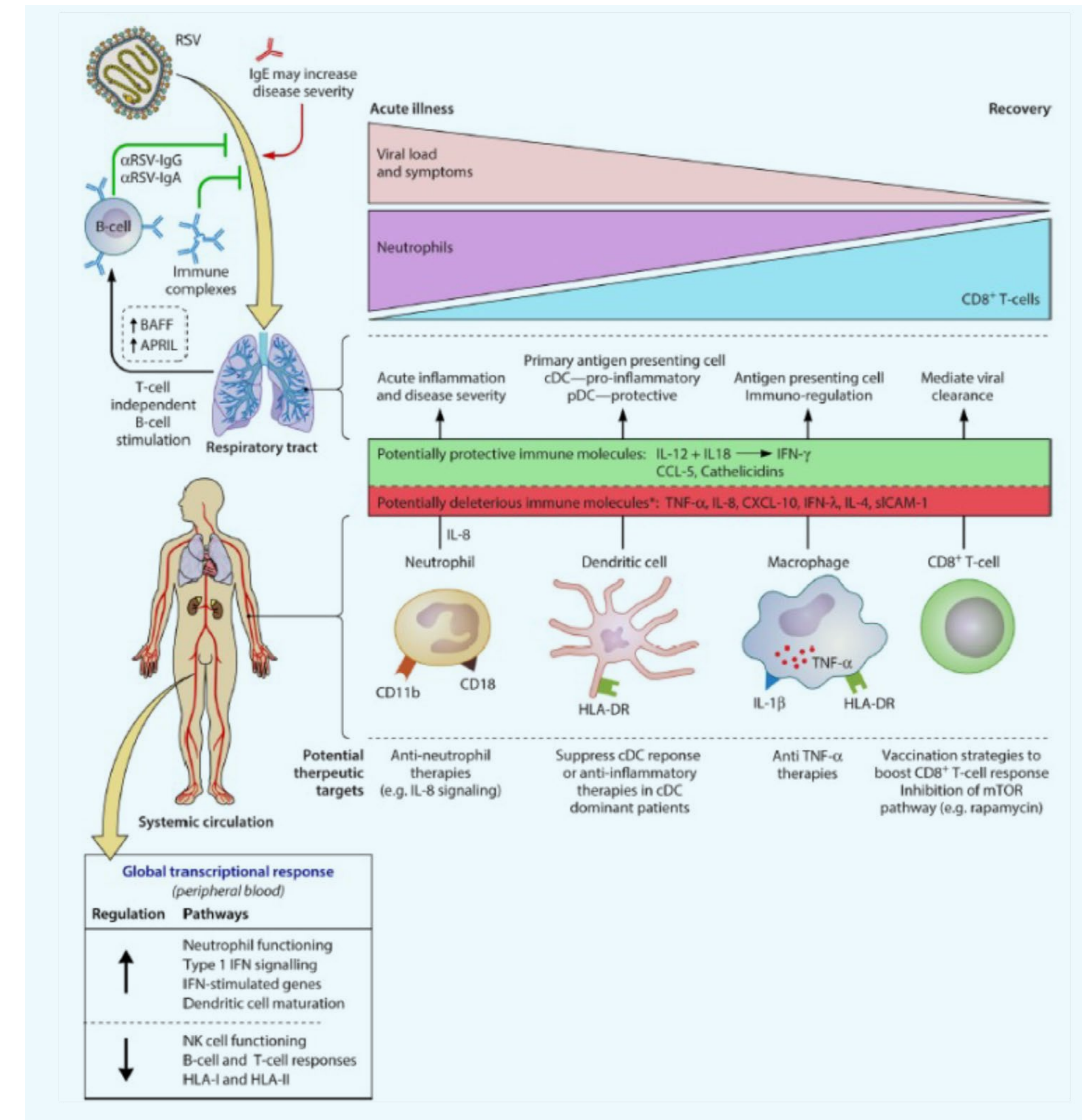
CD8+: cluster of differentiation 8; DC: células dendríticas; HLA: antígeno leucocitario humano; IFN: interferón; IL: interleucina; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; NK: natural killer; TNF: factor de necrosis tumoral; VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Russell CD, et al. Clin Microbiol Rev. 2017;30(2):481-502.

Russell CD, et al.¹

Inflamación neutrofílica nociva, mientras que las células T CD8+ y el IFN- γ tienen funciones protectoras¹

- Una linfopenia de células T sistémica inicial es seguida por una respuesta de células T CD8+ pulmonares, que media la eliminación viral¹
- La inmunidad humoral a la reinfección es incompleta, pero la IgG e IgA son protectoras¹



CD8: cluster of differentiation 8; DC: células dendríticas; HLA: antígeno leucocitario humano; IFN: interferón; IL: interleucina; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; NK: natural killer; TNF: factor de necrosis tumoral; VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Russell CD, et al. Clin Microbiol Rev. 2017;30(2):481-502.

Russell CD, et al.¹

Inflamación neutrofílica nociva, mientras que las células T CD8+ y el IFN- γ tienen funciones protectoras¹

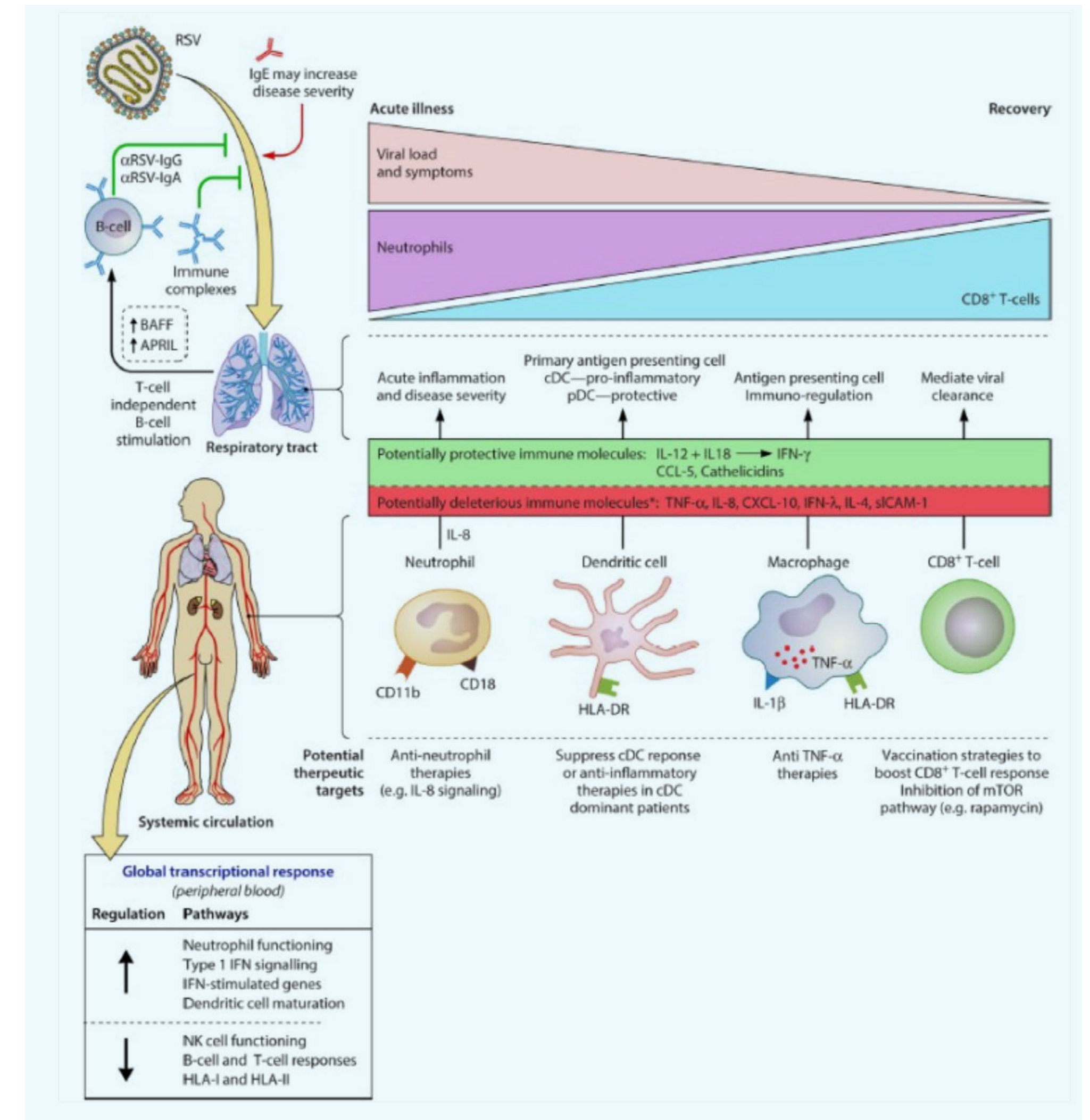
- Los factores estimulantes de células B derivados del epitelio de las vías respiratorias juegan un papel importante en la generación de anticuerpos protectores¹



El IFN- γ tiene un papel fuertemente protector y una respuesta sesgada por Th2 puede ser perjudicial¹

CD8+: cluster of differentiation 8; **DC:** células dendríticas; **HLA:** antígeno leucocitario humano; **IFN:** interferón; **IL:** interleucina; **mTOR:** diana de rapamicina en células de mamífero; **NK:** natural killer; **Th2:** células T helper 2; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

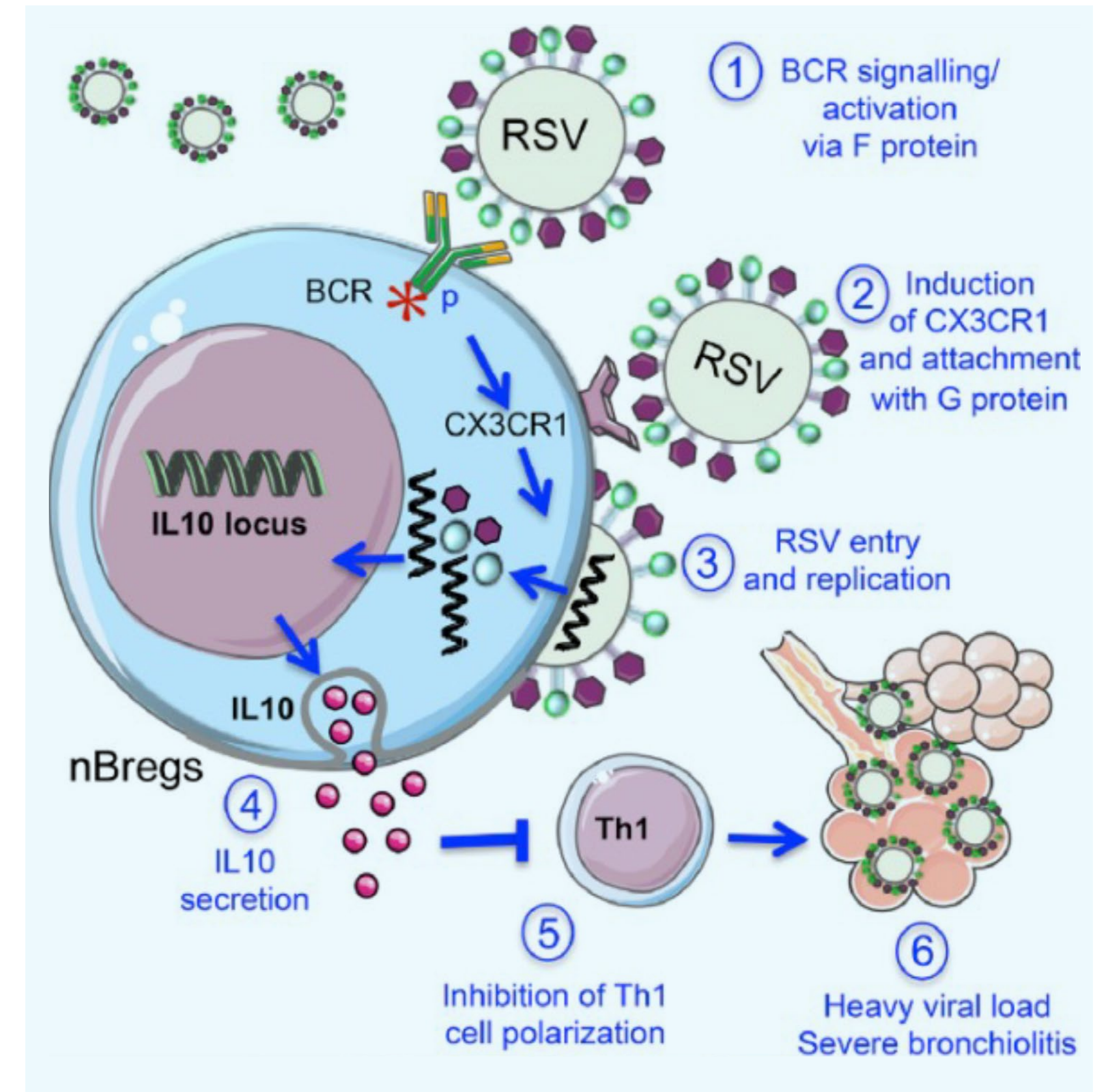
1. Russell CD, et al. Clin Microbiol Rev. 2017;30(2):481-502.



Russell CD, et al.¹

El VRS infecta las células B reguladoras en recién nacidos¹

- Existe un subconjunto específico de **células B reguladoras** en neonatos (nBreg)¹
- Las células nBreg se infectan con VRS a través del BCR y CX3CR1, y producen IL-10 antiinflamatoria que regula a la baja las respuestas de las células Th1¹



BCR: receptor de los linfocitos B; **CX3CR1:** receptor de la quimocina CX3C ligando 1; **IFN:** interferón; **IL:** interleucina; **Th1:** células T *helper* 1; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Zhivaki D, *et al.* Immunity. 2017;46(2):301-314.

Zhivaki D, *et al.*¹

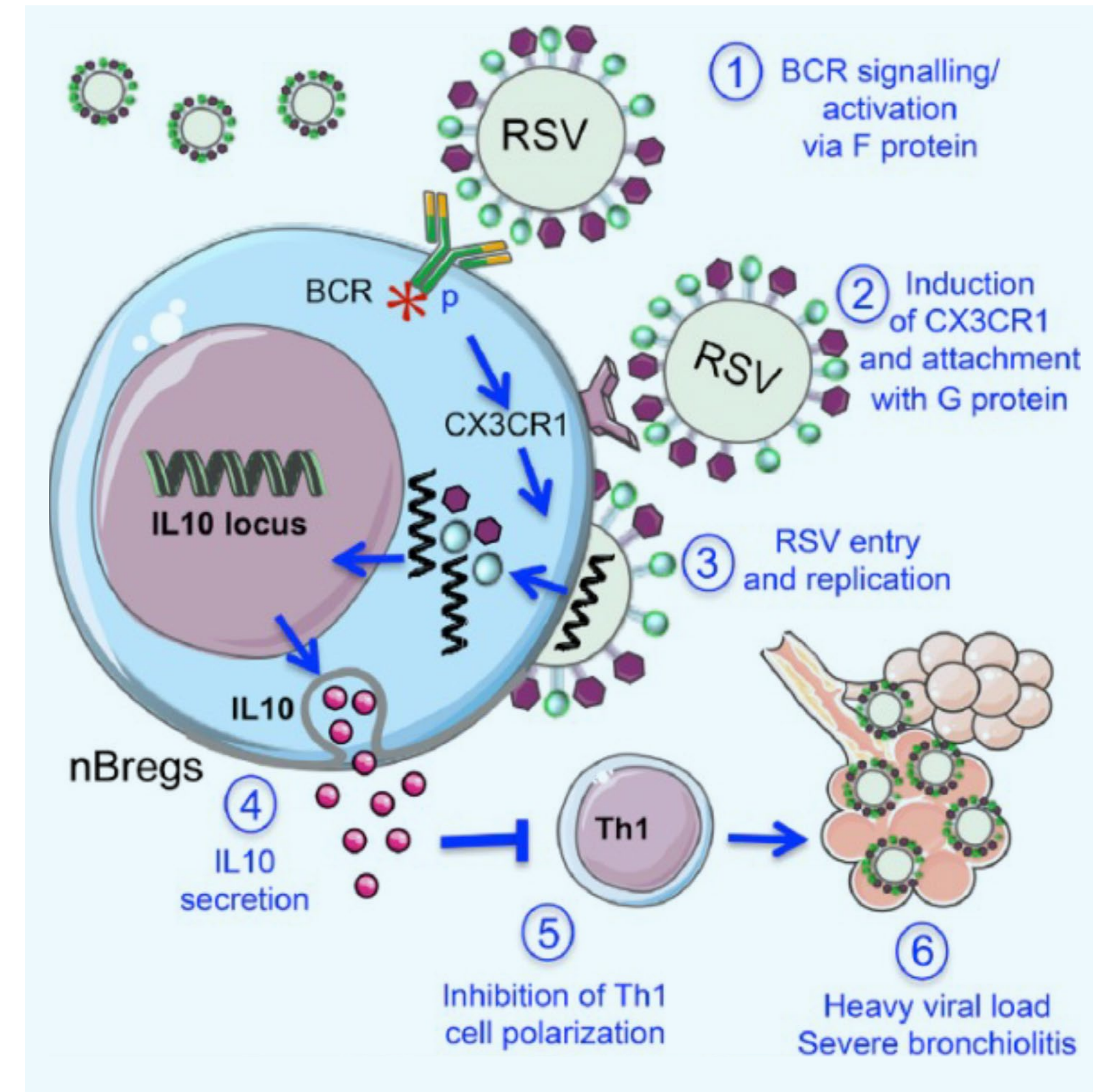
El VRS infecta las células B reguladoras en recién nacidos¹

La proporción de células nBreg infectadas con VRS en el tracto respiratorio de los recién nacidos con bronquiolitis aguda inducida por VRS grave se correlación con¹:

- Aumento de la carga viral
- Disminución de las frecuencias de células Th1 de memoria sanguínea



La actividad de las células nBreg puede constituir una respuesta temprana del huésped que favorece la patogénesis microbiana¹



BCR: receptor de los linfocitos B; CX3CR1: receptor de la quimocina CX3C ligando 1; IFN: interferón; IL: interleucina; Th1: células T helper 1; TNF: factor de necrosis tumoral; VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Zhivaki D, et al. Immunity. 2017;46(2):301-314.

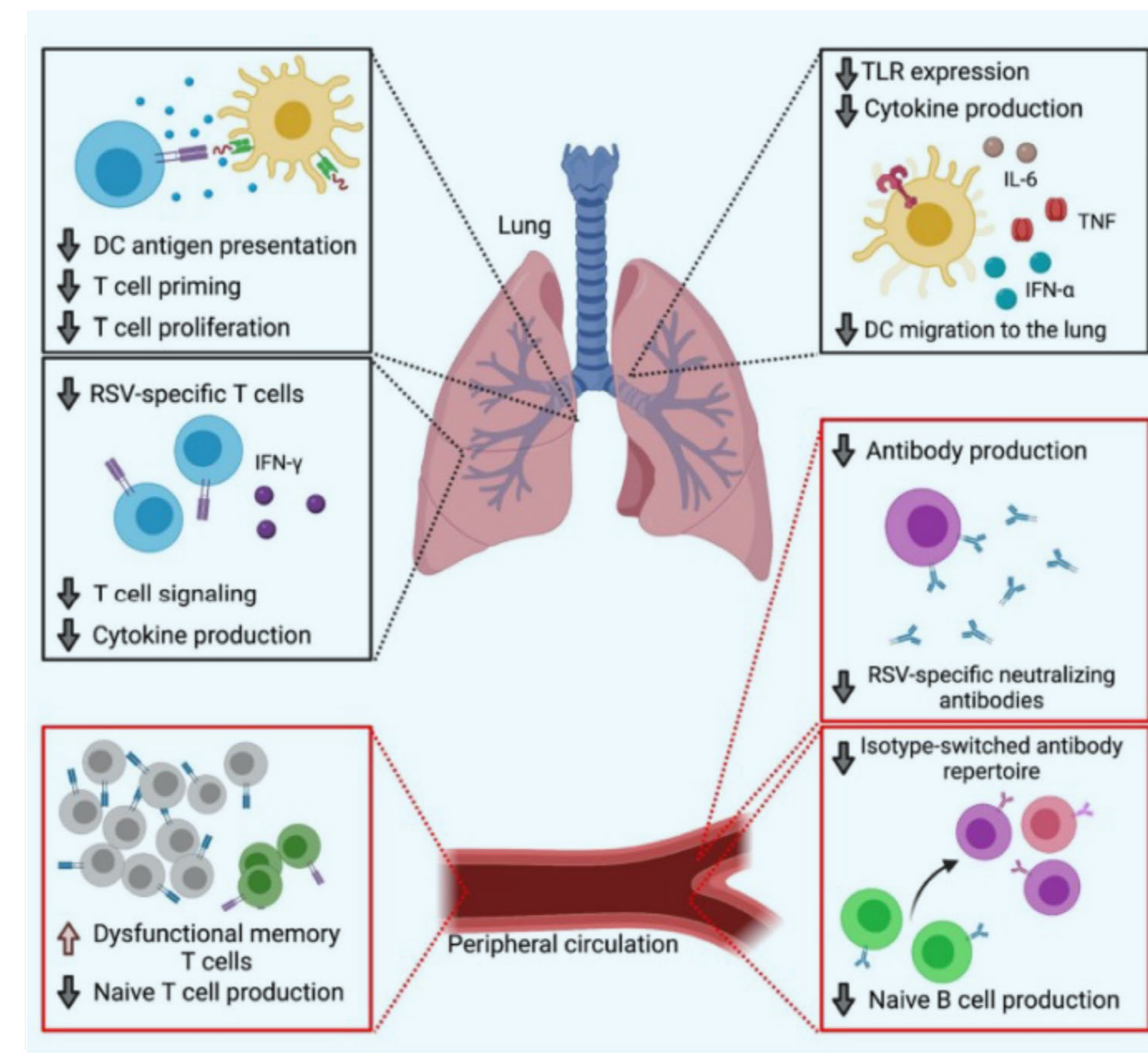
Zhivaki D, et al.¹

Se caracteriza por **respuestas inmunitarias innatas y adaptativas disminuidas**¹

Aumenta la susceptibilidad a numerosas **infecciones bacterianas y virales**, incluido el VRS¹



Las respuestas inmunitarias celulares específicas del VRS están alteradas tanto en su número como en su capacidad funcional en los adultos mayores¹



Stephens LM, Varga SM¹.

BCR: receptor de los linfocitos B; **DC:** células dendríticas; **IFN:** interferón; **IL:** interleucina; **Th1:** células T *helper* 1; **TLR:** receptores tipo *Toll*; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Stephens LM, Varga SM. *Vaccines* (Basel). 2021;9(6):624.



· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

Manifestaciones clínicas y pruebas diagnósticas

.....

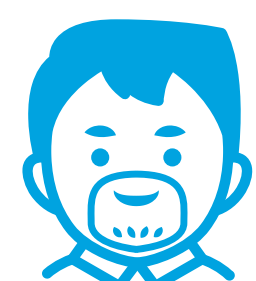


En **lactantes <6 meses**, la infección por VRS puede provocar¹:

- > Síntomas de irritabilidad
- > Mala alimentación
- > Letargo
- > Y/o apnea, con o sin fiebre

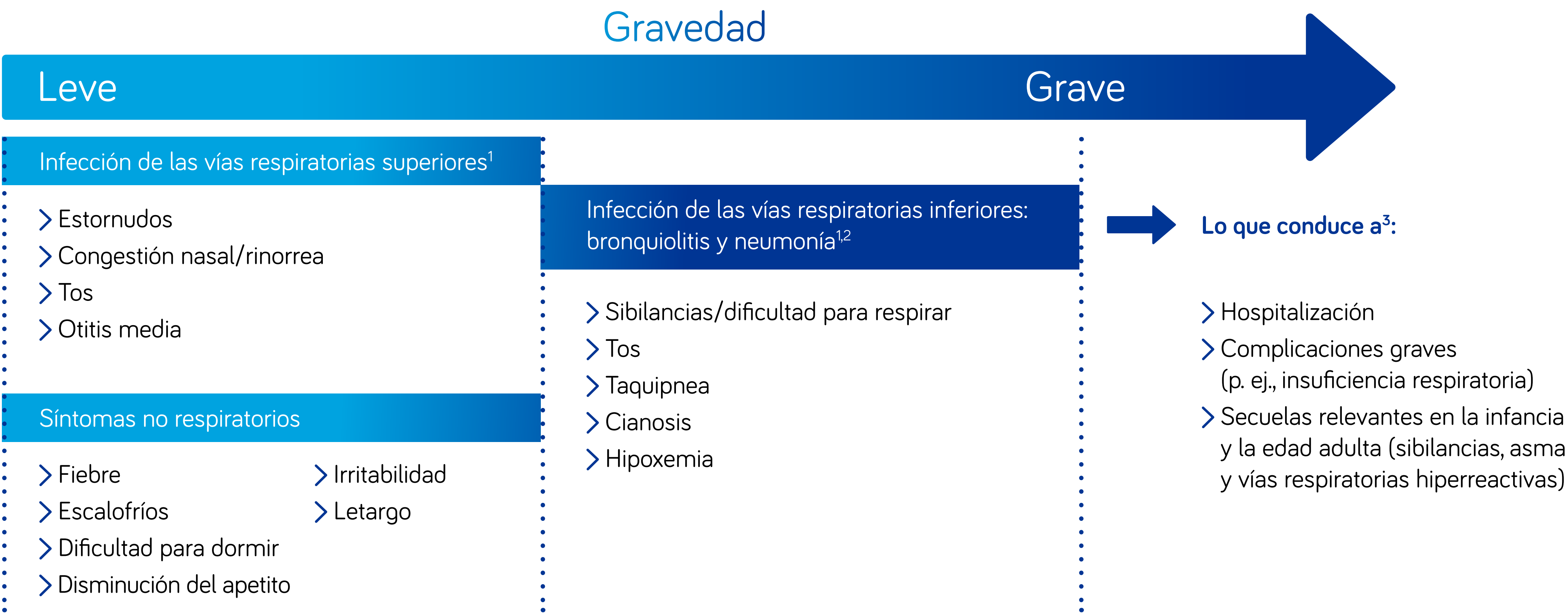


En **lactantes mayores y niños pequeños**, la rinorrea y la disminución del apetito pueden aparecer de 1-3 días antes de la tos, a menudo seguidas de estornudos, fiebre y, a veces, sibilancias¹



Los síntomas en **adultos** suelen ser consistentes con infecciones del tracto respiratorio superior, que incluyen rinorrea, faringitis, tos, dolor de cabeza, fatiga y fiebre¹

La enfermedad por VRS muestra un amplio espectro de características clínicas





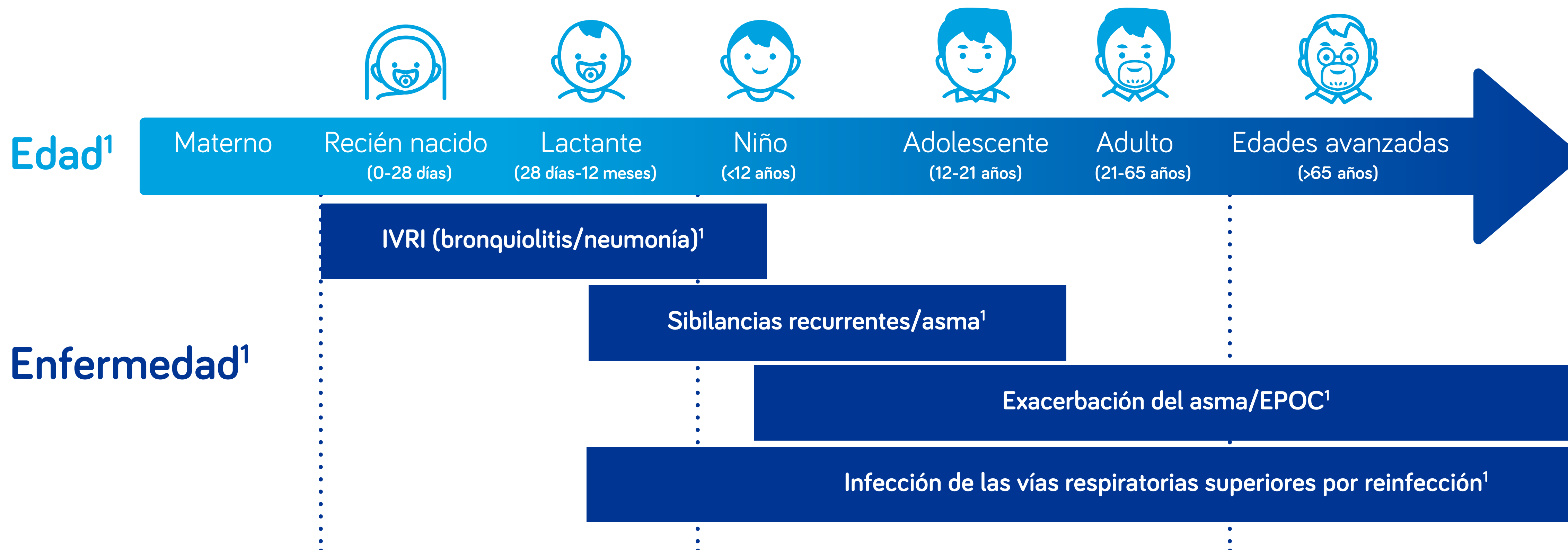
Las infecciones por VRS van desde enfermedades respiratorias clínicamente insignificantes hasta potencialmente mortales

VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Smith DK, et al. Am Fam Physician. 2017;95(2):94-99. 2. Perez-Yarza EG, et al. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(8):733-739. 3. Bianchini S, et al. Microorganisms. 2020;8(12):2048.

El VRS provoca enfermedad durante toda la vida...

... pero las infecciones más graves se producen en las etapas tempranas y tardías de la vida¹⁻³



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **IVRI:** infección de las vías respiratorias inferiores; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Adaptado de: Openshaw PJM, *et al.* Annu Rev Immunol. 2017;35:501-532. 2. Shi T, *et al.* Lancet. 2017;390(10098):946-958. 3. Shi T, *et al.* J Infect Dis. 2020;222(Suppl. 7):S577-S583.



VS.



No hay signos o síntomas clínicos específicos para distinguir la infección por VRS de otros patógenos respiratorios¹

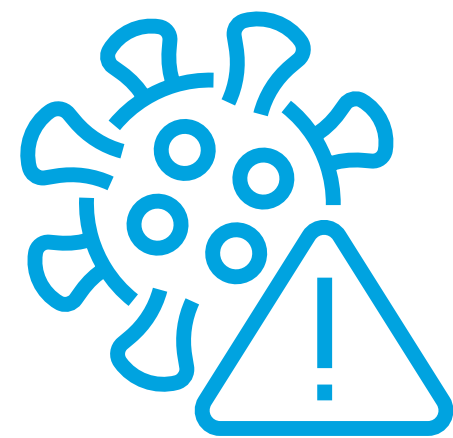
Diagnóstico viral rápido (incluso en atención primaria)²:

- Mejora el manejo del paciente (disminuye el número de derivaciones al hospital)
- Reduce el tiempo de hospitalización
- Reduce las prescripciones antibióticas o su duración

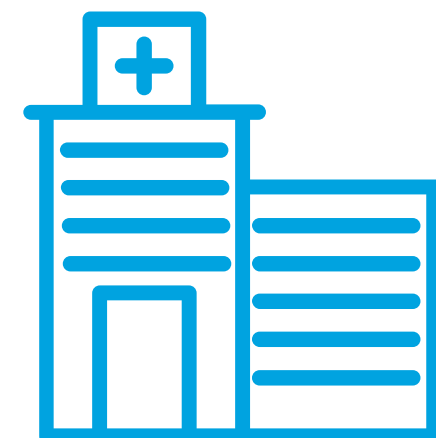
VS.

- Estudios que concluyen que el diagnóstico rápido de la infección no tiene ninguna de las ventajas mencionadas, ni siquiera disminuye el riesgo de muerte o de rehospitalización

El establecimiento del agente causal puede ser interesante por:

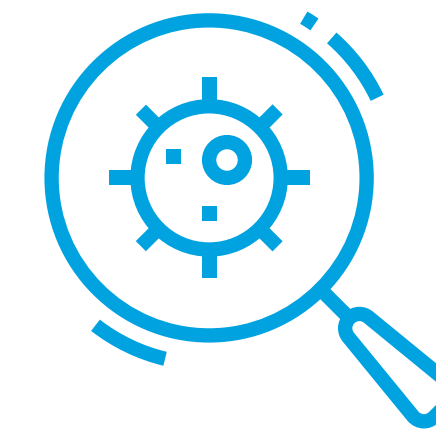


Motivos epidemiológicos¹



Política hospitalaria

Para disminuir la tasa de infección nosocomial, al adoptar medidas preventivas: establecimiento de cohortes de pacientes, lavado sistemático de manos del personal sanitario¹



Facilitar la identificación de brotes

En residencias de ancianos, cruceros o escuelas infantiles²

VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Benito Fernández J, Paniagua Calzón N. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2020;1:63-73. 2. Rodríguez Domínguez M, *et al.* 2019. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia66.pdf>. Último acceso: agosto 2022.

Estrategias diagnósticas para la detección del VRS¹

Test	Turnaround Time	Sensitivity	Specificity	Note
Cell culture	Days	Low	Excellent	Traditional gold standard; long time for results
RT-PCR	Hours	Excellent	Excellent	New gold standard; expensive; needs expertise; positive results may not indicate active infection; possibility of multiplex tests
DFA	<1 h	Low	Low	Needs expertise; rapid results
RADTs	Minutes	Low	Variable	Traditional tests depend on operator skills; newer platforms have better sensitivity/specificity
Novel rapid molecular diagnostic assays	Minutes–few hours	Excellent	Good	Variability; not detection of RSV types; qualitative but not quantitative results

Bianchini S, et al.¹

RADT: prueba de detección rápida de antígenos; **RT-PCR:** reverse transcriptase polymerase chain reaction; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

1. Bianchini S, et al. Microorganisms. 2020;8(12):2048.



· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

Biomarcadores

.....

Aún existen brechas significativas en la comprensión del VRS, incluida la identificación de marcadores moleculares sólidos¹



Las **manifestaciones clínicas** de la infección por el VRS varían **ampliamente**, desde una enfermedad leve y autolimitada hasta una enfermedad grave que pone en peligro la vida¹



Existen **lagunas en el conocimiento de los biomarcadores** para definir objetivamente la enfermedad grave y **predecir los resultados clínicos**¹

Un biomarcador adecuado debe permitir predecir la gravedad de la infección de manera simple y oportuna e idealmente debe obtenerse de muestras no invasivas²

VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Öner D, et al. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S648-S657. 2. Vázquez Y, et al. Front. Immunol. 2019;10:1154.

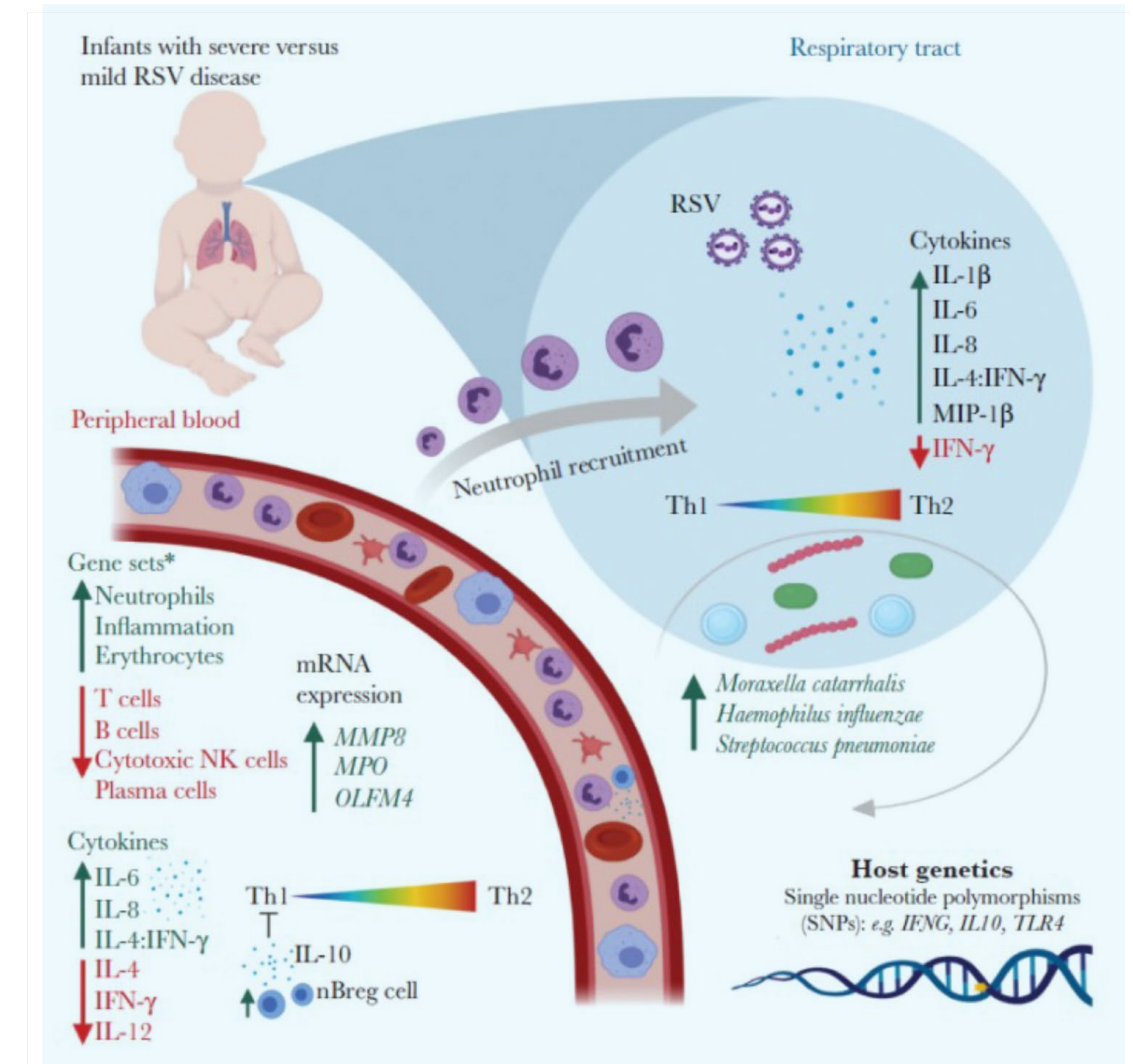
Biomarcadores propuestos* de la enfermedad grave por VRS** que pueden detectarse en sangre, en muestras respiratorias y en el ADN del huésped¹

- La enfermedad grave por VRS se asocia a una supresión de células T, células B y células NK citotóxicas, inmunidad innata desregulada y movilización de neutrófilos hacia el tracto respiratorio y la sangre¹
- La infiltración de neutrófilos en el pulmón podría estar mediada por¹:
 - Regulación positiva de la transcripción de MMP8 y CXCL8
 - Aumento de la producción de IL-8

ARNm: ácido desoxirribonucleico; **CXCL:** chemokine (C-X-C motif) ligand; **IFN:** interferón; **IL:** interleucina; **MIP-1β:** proteína inflamatoria de los macrófagos-1 beta; **MMP:** metaloproteasa de matriz extracelular; **MPO:** mieloperoxidasa; **mRNA:** ácido ribonucleico mensajero; **nBreg:** células B reguladoras neonatales específicas; **NK:** natural killer; **OLFM4:** olfactomedina 4; **SNP:** polimorfismo de nucleótido único; **Th:** células T helper; **TLR:** receptores tipo Toll; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

*Respaldados por al menos 2 publicaciones que informan resultados similares y extrapolados a partir de evidencia mínima contradictoria.**vs. formas más leves.

1. Öner D, et al. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S648-S657.



Öner D, et al.¹.

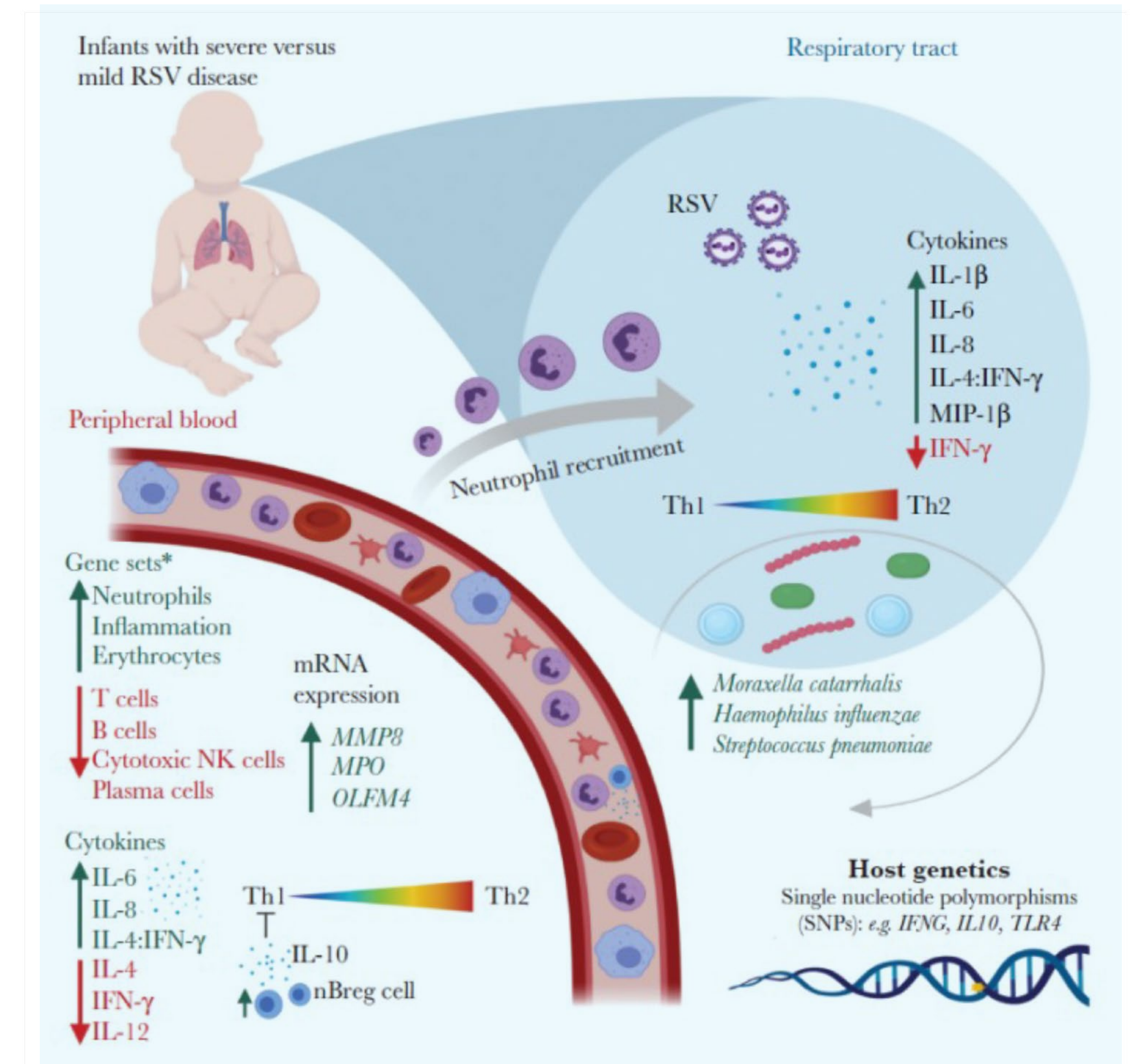
Biomarcadores propuestos* de la enfermedad grave por VRS** que pueden detectarse en sangre, en muestras respiratorias y en el ADN del huésped¹

- Se ha descrito la expresión periférica de ARNm de **OLFM4**, como marcador de inmunidad innata, como un biomarcador para discriminar entre enfermedad leve y grave por VRS en lactantes¹
- La enfermedad grave por VRS también se ha asociado a¹:
 - La desregulación de la **citoquina IFN-γ** en muestras respiratorias
 - La supresión de las **células T**
 - La respuesta sesgada de **Th2**

ADN: ácido desoxirribonucleico; **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero; **IFN:** interferón; **IL:** interleucina; **MIP-1β:** proteína inflamatoria de los macrófagos-1 beta; **MMP:** metaloproteasa de matriz extracelular; **MPO:** mieloperoxidasa; **mRNA:** ácido ribonucleico mensajero; **nBreg:** células B reguladoras neonatales específicas; **NK:** *natural killer*; **OLFM:** olfactomedina; **SNP:** polimorfismo de nucleótido único; **Th:** células T *helper*; **TLR:** receptores tipo Toll; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

*Respaldados por al menos 2 publicaciones que informan resultados similares y extrapolados a partir de evidencia mínima contradictoria.**vs. formas más leves.

1. Öner D, et al. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S648-S657.



Öner D, et al.¹.

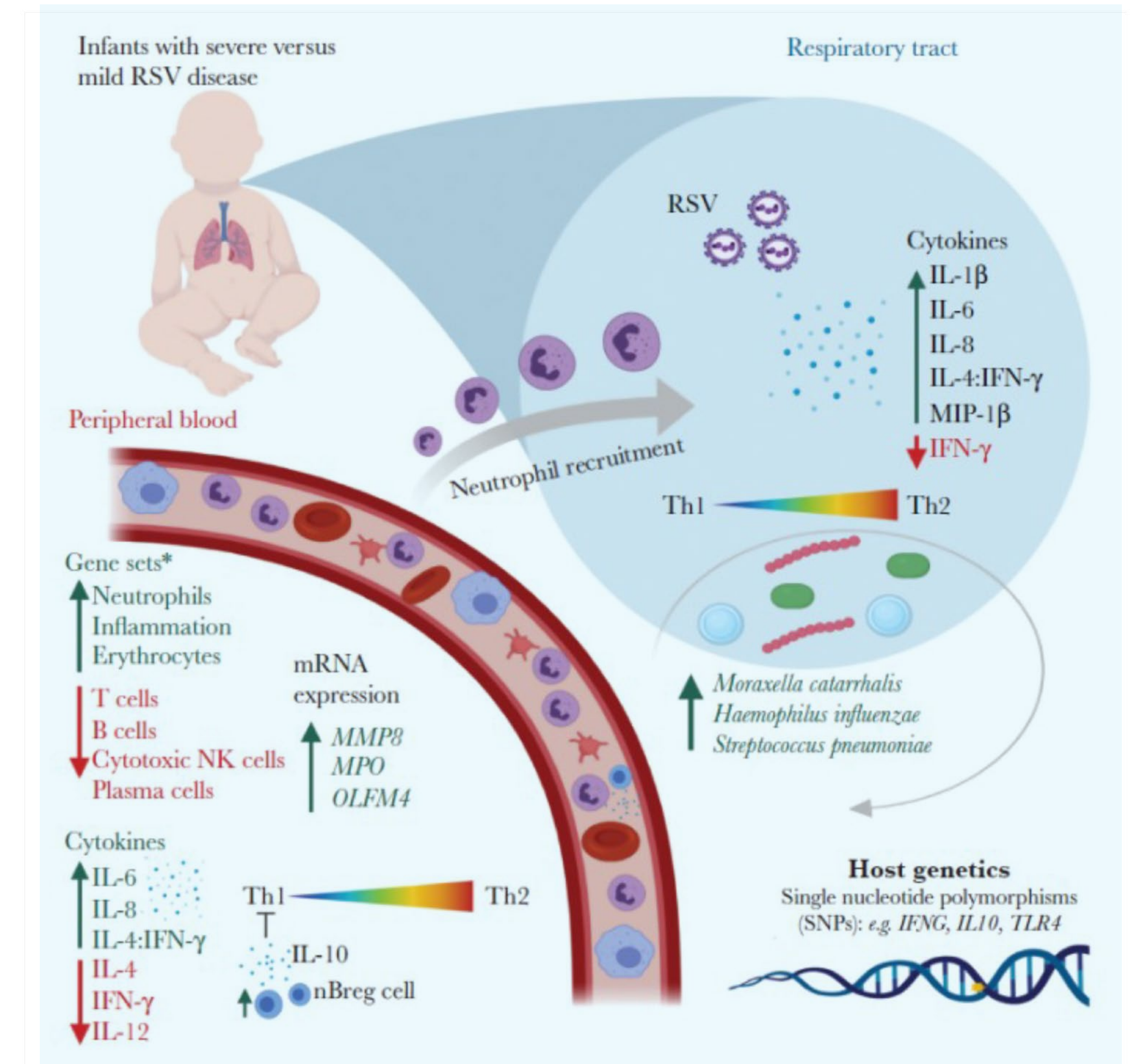
Biomarcadores propuestos* de la enfermedad grave por VRS** que pueden detectarse en sangre, en muestras respiratorias y en el ADN del huésped¹

- La respuesta inmunitaria sesgada por Th2 puede permitir la colonización de microbiota en el pulmón¹
- La inmunidad humoral también puede afectar la susceptibilidad a infecciones graves:
 - Los anticuerpos pre-F y G y la IgG específica del VRS pueden tener un efecto protector
 - Los niveles de IgE aumentan el riesgo de gravedad del VRS¹

ADN: ácido desoxirribonucleico; **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero; **IFN:** interferón; **Ig:** inmunoglobulina; **IL:** interleucina; **MIP-1β:** proteína inflamatoria de los macrófagos-1 beta; **MMP:** metaloproteasa de matriz extracelular; **MPO:** mieloperoxidasa; **mRNA:** ácido ribonucleico mensajero; **nBreg:** células B reguladoras neonatales específicas; **NK:** *natural killer*; **OLFM4:** olfactomedina 4; **SNP:** polimorfismo de nucleótido único; **Th:** células T *helper*; **TLR:** receptores tipo Toll; **VRS:** virus respiratorio sincitial.

*Respaldados por al menos 2 publicaciones que informan resultados similares y extrapolados a partir de evidencia mínima contradictoria.**vs. formas más leves.

1. Öner D, et al. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 7):S648-S657.



Öner D, et al.¹.



· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS

Conclusiones

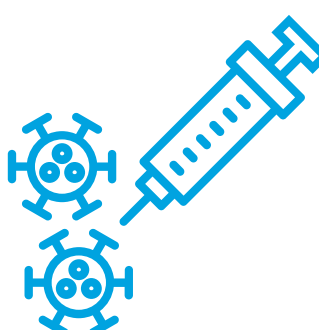
.....



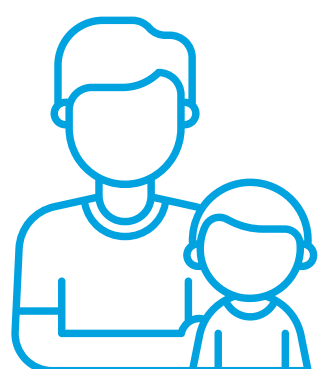
El VRS es una de las grandes amenazas para la salud infantil¹



De las 11 proteínas que componen el VRS, **solo la proteína F y la G son diana de los anticuerpos neutralizantes²**



La **proteína F** se considera la **diana antigénica principal** para el desarrollo de vacunas²



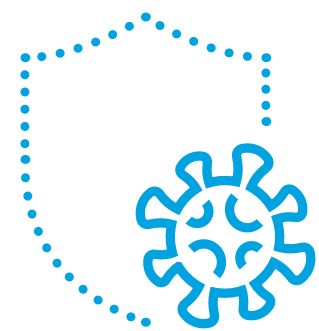
El **contacto con la comunidad**, incluidos los **entornos de cuidado infantil**, es el **mayor contribuyente al riesgo de infección por VRS** y la **infección en hermanos mayores** es una **fuentes importante de infección por VRS en lactantes³**

VRS: virus respiratorio sincitial.

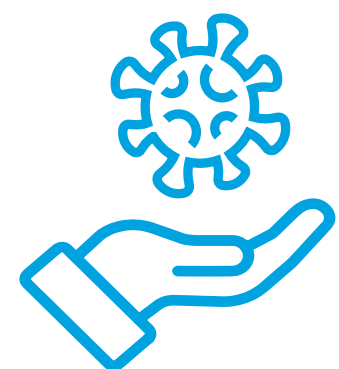
1. Mejias A, *et al.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(1):36-46. 2. Graham BS, *et al.* Curr Opin Immunol. 2015;35:30-38.
3. Baraldi E, *et al.* Hum Vaccin Immunother. 2022 Jun 20;2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322. Online ahead of print.



No hay signos o síntomas clínicos específicos para distinguir la infección por VRS de otros patógenos respiratorios¹



La **inmunidad** natural al VRS es **incompleta** y la **reinfección** puede ocurrir **a lo largo de la vida**, aunque las manifestaciones de la enfermedad varían²



El VRS provoca enfermedad durante toda la vida, pero las infecciones más graves se producen en las etapas tempranas y tardías de la vida³⁻⁵

VRS: virus respiratorio sincitial.

1. Bianchini S, *et al.* Microorganisms. 2020;8(12):2048. 2. Karron R. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. pp. 943-949. 3. Openshaw PJM, *et al.* Annu Rev Immunol. 2017;35:501-532. 4. Shi T, *et al.* Lancet. 2017;390(10098):946-958. 5. Shi T, *et al.* J Infect Dis. 2020;222(Suppl. 7):S577-S583.



Los mecanismos que interfieren con la inducción de inmunidad duradera frente al VRS no se conocen en su totalidad¹, pero se sabe **el VRS previene una respuesta inmune efectiva interfiriendo con la inmunidad del huésped a diversos niveles¹**



Aún existen **brechas significativas** en la comprensión del VRS, incluida la **identificación de marcadores** moleculares sólidos²

MUCHAS
GRACIAS



· HACIENDO
· RUIDO
· EN VRS