



Avances en la prevención de la infección por VRS

Simposio de Abbott Laboratories · Madrid, noviembre de 2002



PROGRAMA

Avances en la Prevención de la Infección por VRS

Moderador

Dr. José Quero

Hospital La Paz, Madrid

Epidemiología y Profilaxis del VRS

Experiencia del Grupo de Estudio IRIS

Dr. Xavier Carbonell-Estrany

Hospital Clínic, Barcelona

Nuevas perspectivas en la profilaxis de las infecciones por VRS

Dr. Pablo J. Sánchez

UT Southwestern Medical Center, Dallas (Texas)

Patogénesis de la infección por VRS y su relación con asma

Dr. Octavio Ramilo

Children's Medical Center
UT Southwestern Medical Center, Dallas (Texas)

Entrevista con el Dr. Octavio Ramilo

“Suprimiendo el virus y la inflamación, podemos reducir las secuelas tipo asma”



Esta monografía es una publicación de
Abbott Laboratories, S.A.

Josefa Valcárcel, 48 • 28027 Madrid
Tel: 91 337 52 00 • Fax: 91 337 53 06

Edita: **Ibáñez & Plaza Asociados, S.L.**

Bravo Murillo, 81 • 28003 Madrid
Tel: 91 337 52 00 • Fax: 91 337 53 06

Imprime: **Neografis**

Avances en la prevención de la infección por VRS



DE IZQUIERDA A DERECHA, LOS DOCTORES RAMILO, CARBONELL, QUERO Y SÁNCHEZ

El estudio del Grupo IRIS sobre profilaxis con palivizumab (Synagis) frente al virus respiratorio sincitial (VRS) ha demostrado la eficacia de la administración preventiva de este anticuerpo monoclonal a los grupos de niños recomendados por las pautas de la Sociedad Española de Neonatología. Así lo expuso el Dr. Xavier Carbonell, representante del Grupo IRIS, en su intervención en el simposio celebrado en Madrid en noviembre de 2002 por Abbott Laboratories, bajo el epígrafe "Avances en la prevención de la infección por VRS."

Por su parte, el Dr. Pablo J. Sánchez, que describió la experiencia norteamericana sobre el VRS y las nuevas orientaciones de prevención frente a él, subrayó la positiva y espe-

ranzadora innovación que para la neonatología ha significado la aparición de palivizumab. Los resultados del ensayo más amplio realizado hasta el momento (Impact-RSV de 1996-1997) indican que palivizumab redujo las hospitalizaciones en un 55%, teniendo el grupo de niños con DBP una reducción de 39% y del 78% en niños sin DBP. En el subgrupo de niños de 33 a 35 semanas la reducción fue del 80% y del 82% en niños de 33 a 35 semanas sin DBP. Estu-

dios posteriores han evaluado una efectividad aún mejor en la población del mundo real. El Dr. Sánchez indicó asimismo la conveniencia de utilizar la prevención con palivizumab en niños de dos años o menos con cardiopatía congénita, a la vista del beneficio conseguido en términos de reducción de hospitalización, según el estudio realizado recientemente en niños con cardiopatía.

El Dr. Octavio Ramilo, que cerró el turno de intervenciones, descri-

bió los ensayos realizados por su grupo en modelos murinos, donde se demuestra una clara relación entre la bronquiolitis por VRS y el asma infantil. Dichos estudios parecen confirmar la hipótesis de que palivizumab suprime la replicación del VRS y modula la respuesta inmune innata en los ratones infectados disminuyendo la severidad de la enfermedad en la fase aguda y las secuelas a largo plazo.

La reunión científica fue presentada por el Dr. José Quero (Hospital La Paz, Madrid), que anticipó las líneas generales de las intervenciones de los ponentes y moderó los coloquios que siguieron a cada exposición.

Demostrada la eficacia de palivizumab en la profilaxis del virus respiratorio sincitial y sus posibilidades en la prevención del asma



Epidemiología y Profilaxis del VRS

Experiencia del Grupo de Estudio IRIS

DR. XAVIER CARBONELL-ESTRANY
Hospital Clínic, Barcelona



El Dr. Xavier Carbonell-Estrany abordó en su ponencia una descripción global de los distintos trabajos desarrollados a lo largo de los cuatro últimos años por el Grupo IRIS (Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial) que él coordina junto con el Dr. José Quero.

El grupo IRIS nace en el año 1998 como fruto de la necesidad de investigar la incidencia del virus respiratorio sincitial (VRS) en España y definir las poblaciones de mayor riesgo. A lo largo de estos cuatro años el grupo ha llevado a cabo dos estudios epidemiológicos, seguidos

de otros dos estudios de profilaxis, en los cuales participaban hospitales que registraban en conjunto más de 100.000 nacimientos anuales, entre ellos más del 25% de todos los prematuros (de 32 o menos semanas de edad gestacional) nacidos en el país, en todos los climas geográficos.

En los dos primeros años del estudio (1998-1999) hubieron de ser hospitalizados más del 13% de los niños prematuros por causa del VRS. Además, el estudio de morbilidad de dos estaciones del VRS (98-99 y 99-2000) indica que el 11% y el 8%, respectivamente, de los

niños ingresados en dichos periodos estacionales hubieron de ser hospitalizados de nuevo. Se pudieron definir como grupos de mayor riesgo: niños con menor edad gestacional, con <3 meses al comienzo de la estación del VRS, con enfermedad pulmonar crónica, con hermanos en edad escolar y expuestos al humo del tabaco.

Estos datos sirvieron para redactar una serie de recomendaciones informativas, que fueron aprobadas por la Sociedad Española de Neonatología (SEN), en las que se establecía la conveniencia de administrar la profilaxis con palivizumab (Fig. 1).

Los estudios posteriores sobre profilaxis con el anticuerpo monoclonal han demostrado la eficacia de la

administración de palivizumab en los grupos recomendados. (Fig. 2).

ESTUDIO SOBRE VRS - HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Tras haber culminado el segundo año del estudio de profilaxis, el Grupo IRIS aborda en la actualidad un ensayo multicéntrico prospectivo que analiza la posible relación entre la infección por VRS y la hiperreactividad bronquial, y, por otra parte, ha iniciado un estudio para valorar la incidencia de los factores de riesgo en los niños de 33 a 35 semanas de edad gestacional. El estudio, en que se hallan involucradas 50 unidades neonatales, comenzó el 1 de octubre de 2002 y concluirá el 30 de mayo de 2003.

Resumen de pautas de la SEN

Se considera que la profilaxis con palivizumab debe ser:

- Altamente recomendada en: niños <2 años con enfermedad pulmonar crónica.
- Recomendada en niños nacidos a las 29-32 semanas de gestación que tienen ≤ 6 meses al inicio de la estación.
- Valorable según los factores de riesgo en niños de 33-35 semanas que tengan ≤ 6 meses al inicio de la estación del VRS.
- Se pone especial énfasis sobre medidas higiénicas.
- Calendario: comenzar profilaxis a mediados de Octubre y continuar hasta mediados de Febrero, para proporcionar protección hasta mediados de Marzo.

(Fig. 1)

Estudios IRIS sobre profilaxis 2000-2002

- La profilaxis con palivizumab reduce en más del 70% las hospitalizaciones por VRS en prematuros.
- Desde el punto de vista de la logística hospitalaria, las pautas de la Sociedad Española de Neonatología ofrecen conveniencia y eficacia.
- Los datos confirman la excelente tolerancia de palivizumab.

(Fig. 2)

Nuevas perspectivas en la profilaxis de las infecciones por VRS

DR. PABLO J. SÁNCHEZ
 UT Southwestern Medical Center, Dallas (Texas)



El Dr. Pablo J. Sánchez inició su intervención señalando que la clave para hacer frente al VRS sigue siendo, hoy por hoy, la prevención, dado que existen limitadas opciones de tratamiento junto a una significativa morbi-mortalidad en los grupos de alto riesgo. La solución para el futuro está en una posible vacuna para las embarazadas y los niños. Entretanto, hay que educar a los padres para que extremen la higiene de contacto y eviten la exposición de los pequeños. Esta precaución en el contacto, especialmente con las manos, debe aplicarse también con máximo cuidado en las unidades de neonatología. "Los médicos somos los menos cuidadosos a la hora de lavar las manos", subrayó. Comentó, también al respecto, que en Estados Unidos está prohibida la entrada a los hospitales a niños menores de 12 años, ya que pueden ser portadores de distintas enfermedades además del VRS: gripe, varicela, enterovirus...

El Dr. Sánchez repasó a continuación los principales estudios realizados con los anticuerpos monoclonales preventivos RSV-IGIV (Respigam) y palivizumab (Synagis).

El problema principal de Respigam es que está contraindicado en niños con problemas cardiacos, su administración intravenosa es difícil en los pequeños por la dificultad de practicar la inyección; y a ello se añade el alto volumen de fluido requerido, la duración de la infusión, su alto coste y su procedencia exclusiva de sangre humana. Como beneficio presenta su actividad contra otros patógenos.

La aparición de palivizumab significó una positiva y esperanzadora innovación para la neonatología. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (95% humano y 5% murino), que se une a la proteína F del VRS, es altamente activo frente a los tipos A y B del VRS y

50-100 veces más potente que el RSV-IGIV. El ensayo IMPact-RSV de 1996-1997 (EE.UU., Canadá, Reino Unido), realizado sobre 1502 niños, ofreció unos resultados fiables sobre la eficacia de palivizumab, dado que el 99% de los pacientes completó este estudio aleatorizado, doble ciego, frente a placebo. Según estos resultados, palivizumab redujo las hospitalizaciones en un 55%, teniendo el grupo de niños con DBP una reducción de 39% y del 78% en niños sin DBP. En el subgrupo de niños de 33 a 35 semanas la reducción fue del 80% y del 82% en niños de 33 a 35 semanas sin DBP. Asimismo se redujeron los días de hospitalización, los días de administración de oxígeno, los días en que la

enfermedad se manifestó con mayor gravedad, y los internamientos en cuidados intensivos (1,3% de los tratados con palivizumab frente a 3% del resto). No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos entre el grupo de palivizumab y el grupo placebo. Estos datos beneficiosos de palivizumab han sido confirmados por estudios posteriores.

El Dr. Sánchez concluyó su intervención citando los resultados del estudio euro-americano de fase III realizado durante cuatro inviernos (1998-2002) sobre palivizumab en 1.287 niños de ≤ 24 meses con cardiopatía congénita. Dichos resultados, presentados en la reciente reunión de la Academia Americana de Pediatría en Boston, demuestran que palivizumab redujo en un 45% la hospitalización debida al VRS (el 5,3% del grupo de palivizumab requirieron hospitalización frente al 9,7% del grupo placebo), por lo que es aconsejable su utilización en estos niños.

Palivizumab ha demostrado ser seguro en pacientes con cardiopatía congénita significativa, no existiendo diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo tratado con Palivizumab.

Los resultados obtenidos del estudio fase III muestran una reducción del 45% de las hospitalizaciones en niños menores de 2 años con cardiopatías congénitas significativas



Patogénesis de la infección por VRS y su relación con asma

**DR. OCTAVIO RAMILO · Children's Medical Center
UT Southwestern Medical Center, Dallas (Texas)**



Como introducción a su ponencia, el Dr. Octavio Ramilo recordó que sólo un 50% de los niños asmáticos presentan atopía. Existe una etiología multifactorial en esta enfermedad, por lo que debería hablarse de "asmas", con distintos grupos fenotípicos.

La relación entre la bronquiolitis por VRS y el asma posterior ha sido documentada por la experiencia clínica y diversos estudios. El más importante, por la amplitud de la cohorte (1.300 niños seguidos desde su nacimiento), es el llamado "estudio de Arizona", de Renato Stein et al. (Lancet, 1999).

En la actualidad el estudio posee datos de seguimiento a 15 años, lo que le proporciona una gran fiabilidad. Según estos datos, el impacto que supone haber sufrido bronquiolitis por VRS antes de los 3 años de vida, multiplica por cuatro veces el riesgo de la incidencia de broncoespasmo hasta los 10 años de vida. "Estos son datos incuestionables sobre la asociación entre una infección por virus respiratorio sincitial y el asma", subrayó el Dr. Ramilo.

RECURSO AL MODELO MURINO

La respuesta inflamatoria del organismo a la infección por VRS es altamente aguda y resistente al tratamiento con antiinflamatorios, según estudios clínicos al respecto. Ello revela una gran diferencia entre la inflamación por bronquiolitis y la que se observa en el asma. Esta responde a los esteroides, mientras que la causada por bronquiolitis, no. La búsqueda de las causas de este fenómeno condujo al grupo del Dr. Ramilo a utilizar modelos animales, concretamente ratones, recurso considerado ideal para estudios de intervención y patogénesis.

Se ha encontrado que la inflamación y los síntomas se relacionan más con las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias que con la replicación del virus, aunque ésta sea muy acusada al principio. Ello sugiere que una vez que el virus desencadena la inflamación, ésta es de por sí responsable de la patogénesis. El experimento ha demostrado que el VRS no sólo desencadena una fase de bronquiolitis, sino que deja una secuela en forma de hiperreactividad bronquial tardía, manifestada cuando hace ya 6-7 semanas que el virus no está presente. La conclusión es que "el VRS en el modelo origina asma y alteracio-

nes anatómicas persistentes".

¿Qué ocurre si se intenta disminuir la replicación del virus? Reduciendo la severidad de la primoinfección por VRS en los neonatos, se podría conseguir un impacto a largo plazo. La hipótesis que se planteó era que palivizumab suprime la replicación del VRS y modula la respuesta inmune innata en los ratones infectados disminuyendo la severidad de la enfermedad en la fase aguda y las secuelas a largo plazo. Se trataba básicamente de disminuir la inflamación. La administración del régimen profiláctico con palivizumab logró, efectivamente, reducir la concentración de las citoquinas. La observación de la obstrucción de las vías aéreas mostró que los tratados con profilaxis no sufrieron bronquiolitis. Tras estimular a los ratones con metilcolina, la observación de dos meses tras la infección puso de relieve que el grupo que recibió palivizumab profiláctico presentaba disminución de reactividad bronquial.

"Por tanto -concluyó el Dr. Ramilo-, el modelo experimental nos sugiere que con la profilaxis es posible prevenir el desarrollo de secuelas a largo plazo."

Tras estimular a los ratones con metilcolina, la observación de dos meses tras la infección puso de relieve que el grupo que recibió palivizumab profiláctico presentaba disminución de reactividad bronquial

Tenemos evidencia muy clara de que palivizumab disminuye la severidad de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) y que previene de forma muy marcada la hospitalización en niños prematuros con displasia broncopulmonar y, según estudios recientes, también con cardiopatía congénita. No hay duda de que administrando este anticuerpo monoclonal específico contra el virus se puede prevenir la enfermedad más severa”, declaró el Dr. Octavio Ramilo, tras su intervención en el simposio.

-¿Con qué objetivo surgió la iniciativa de su estudio en torno a la relación VRS-asma?

-Hasta el momento ya existían estudios epidemiológicos muy serios, controlados, que evidencian que la infección por VRS es un factor que predispone a la hiperreactividad bronquial y al asma. El objetivo del nuestro era comprobar si, de alguna manera, disminuyendo la severidad o las infecciones con palivizumab, podemos tener un impacto beneficioso a largo plazo. Sabemos que el virus origina secuelas, que palivizumab disminuye la severidad de la infección, y con esta idea comenzamos estudios experimentales para ver su impacto a largo plazo.

ADMINISTRAR PRECOZMENTE

-¿Cuál sería, según sus datos, la forma más adecuada de administrar palivizumab con la prevención del asma como objetivo?

-En nuestro estudio observamos que dos meses después de que el virus hubiera desaparecido del pulmón, si estimulábamos a los ratones con metilcolina, continuaba la hiperreactividad bronquial, es decir, asma. El estudio trataba de ver si actuando sobre el virus, además de disminuir la severidad aguda de la enfermedad, podíamos prevenir las secuelas. Apli-

ENTREVISTA CON EL DR. OCTAVIO RAMILO

“Suprimiendo el virus y la inflamación, podemos reducir las secuelas tipo asma”



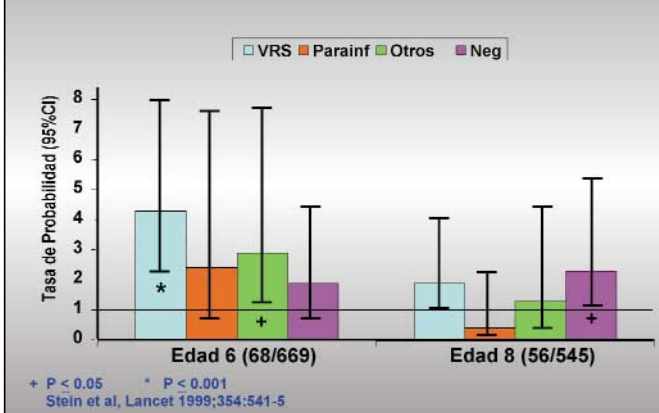
“La administración precoz del anticuerpo monoclonal palivizumab logra prevenir esta secuela de forma muy marcada”

camos palivizumab en ratones, e independientemente del momento de tratamiento, una hora, dos días..., lográbamos suprimir la replicación viral de forma muy marcada, casi un 95-98%. Sin embargo, en cuanto a las manifestaciones clínicas, había una variación tremenda, en función del tiempo de administrar palivizumab. Por ejemplo, si lo administrábamos un día antes de inocular a los ratones, preveníamos la bronquiolitis; en los demás casos no podíamos prevenirla de forma tan marcada. Observamos que la administración precoz se asociaba a una disminución de las citoquinas, las moléculas que originan la inflamación en el pulmón. Lo más interesante es que cuando seguimos a estos ratones hasta 60 días después de la infección y los estimulamos con metilcolina, logramos demostrar que la administración precoz del anticuerpo monoclonal lograba prevenir esta secuela equivalente a asma de forma muy marcada. Podemos argumentar que tenemos un modelo de virus que origina asma y que suprimiendo el virus de forma eficaz, y suprimiendo la inflamación, podemos disminuir y reducir las secuelas tipo asma.

-¿Qué posibilidades existen de extrapolar a humanos los resultados de estos estudios en modelos animales?

-Hasta ahora los estudios están en fases iniciales, porque el fármaco lleva poco tiempo y no ha habido ocasión de hacerlo con niños a más largo plazo. Pero esta hipótesis nos abre posibilidades de tratar a niños sin prematuridad, sin displasia broncopulmonar... porque sabemos que estamos en el camino adecuado. Por ejemplo, sabemos que los hijos de madre asmática tienen un riesgo de asma mucho más elevado, casi un 30% a los 3 años. Se podría identificar a estos hijos de madres asmáticas, aunque no tengan prematuridad. Si podemos prevenir la primera infec-

Riesgo de frecuente broncoespasmo tras LRTI antes de la edad de tres años



Estudios epidemiológicos evidencian que la infección por VRS es un factor que predispone a la hiperreactividad bronquial y al asma.

ción por VRS en el primer año de vida, se puede del mismo modo prevenir el asma, y reducir la incidencia entre un 30% y un 40%. Obviamente esto es una hipótesis que debe ser evaluada en un estudio prospectivo y controlado por placebo.

VRS-ASMA, UNA RELACIÓN CADA VEZ MÁS EVIDENTE

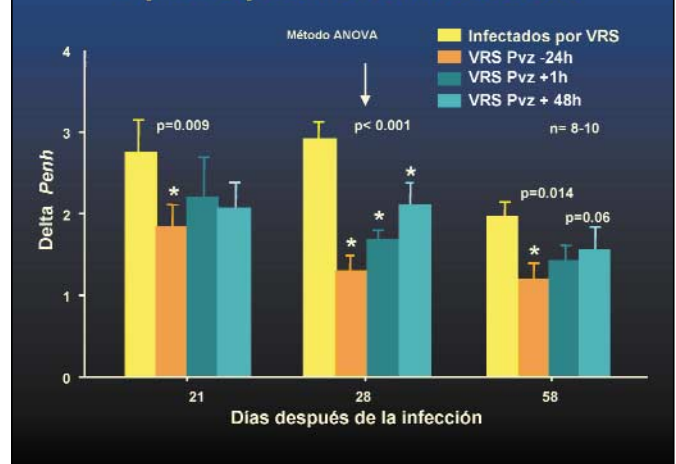
-¿Podríamos decir que los estudios existentes, incluido el de ustedes, confirman rotundamente la relación entre VRS y asma?

-Tenemos cada vez más evidencias que el VRS es un factor muy importante de la etiología del asma. No del asma clásica de atopia, pero si de un asma importante que hace que los niños sigan teniendo broncoespasmos y sibilancias hasta los 10 años. No hay que olvidar que el asma, en sus diversas manifestaciones, es la enfermedad crónica número uno en la infancia, el mayor motivo de ingreso hospitalario y de urgencia. Todas las posibilidades que tenemos de prevenirla, aunque sea en un 30%-40% debemos utilizarlas. Cuanto más pronto se utilice, más beneficio, porque a pesar de que en

cualquier caso reduce la replicación viral de forma muy eficaz, solo disminuye la severidad clínica cuando se administra de forma profiláctica. Tenemos que darnos cuenta de que, al prevenir la infección severa, la hospitalización, probablemente estamos protegiendo a esos pulmones de un daño anatómico persistente.

-Frente al problema del VRS sólo podemos hablar hasta ahora de pre-

Hiperrespuesta de vías aéreas



La administración precoz de palimizumab se asocia a una disminución significativa de la hiperreactividad bronquial tardía.

vención. ¿Qué perspectivas existen acerca de un tratamiento curativo?

-El tratamiento ideal sería una vacuna contra el VRS, pero aún no entendemos muy bien la complejidad de la respuesta inmune a este virus, y creo que vamos a tardar al menos 10 años en tener una vacuna. Mientras tanto, podemos utilizar este tipo de estrategias, como el palimizumab, para diseñar vías de pre-

vención de las secuelas a largo plazo. Por otra parte, existen estudios en marcha con anticuerpos monoclonales más potentes, como es el caso de Numax, que en lugar de administrarse cada 30 días, podría administrarse una o dos veces cada 6 meses. De forma más ambiciosa me gustaría aplicar nuestros estudios también a niños a término, que no presentan en alto riesgo.



“El asma, en sus diversas manifestaciones, es la enfermedad crónica número uno en la infancia, el mayor motivo de ingreso hospitalario y de urgencia”