

Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial

X. Carbonell Estrany^a, J. Quero Jiménez^b y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología* y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología**

^aHospital Clínic-Maternitat. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Unitat Integrada de Pediatria. Universitat de Barcelona. ^bHospital Infantil La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 372-374)

Los prematuros ≤ 35 semanas de gestación, con o sin enfermedad pulmonar crónica (EPC), tienen un mayor riesgo de infección y hospitalización por el virus sincitial respiratorio (VRS). Se ha demostrado la eficacia de los anticuerpos monoclonales para el VRS en la disminución de los porcentajes de hospitalización en estos pacientes. Su utilización:

1. Es recomendable en los prematuros nacidos entre las 29-32 semanas de gestación sin EPC y menos de 6 meses al inicio de la estación del VRS.

2. Es muy recomendable en los prematuros de ≤ 28 semanas al nacer o afectados de EPC en tratamiento en los últimos 6 meses. Estos pacientes pueden recibir la profilaxis durante dos estaciones del VRS.

3. En los prematuros nacidos con 33-35 semanas de gestación no es rutinaria. Cada caso debe analizarse individualmente teniendo en cuenta los factores de riesgo.

Palabras clave:

VRS. Bronquiolitis. Hospitalización. Prematuros. Anticuerpos monoclonales. Palivizumab.

RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS

Premature babies ≤ 35 weeks gestation, with or without chronic lung disease (CLD), should be considered high risk population for RSV infection and rehospitalization. RSV monoclonal antibodies (palivizumab) have been found useful in decreasing rates of RSV hospitalization in this patients. Guidelines for their administration include:

1. Recommended their use in premature born between 29-32 weeks gestation without CLD and less than 6 months at entry of RSV station.

2. Strongly recommend their use in premature babies ≤ 28 weeks gestation or affected with CLD in treatment du-

ring last 6 months. This patients should be prophylaxed for two RSV seasons.

3. Prophylaxis among premature babies between 32-35 weeks gestation is not recommended on routine bases. Each case has to be individually analyzed considering risk factors.

Key words:

RSV. Bronchiolitis. Hospitalization. Premature. Monoclonal antibodies. Palivizumab.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa principal de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 2 años, especialmente bronquiolitis y neumonía¹. Se calcula que entre el 11 y el 19% de los niños menores de un año enfermarán de bronquiolitis² y que un 15% de ellos requerirá hospitalización³. La mortalidad de los niños hospitalizados se calcula en 1-2%⁴. En España, se ha estimado que el VRS motiva entre 15.000 y 20.000 visitas de urgencia/año⁵ y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones por año. El número de muertes por VRS puede oscilar entre 70 y 250 por año.

Existen poblaciones de riesgo con mayor probabilidad de infección y de manifestaciones clínicas más graves. Los principales grupos de riesgo son los recién nacidos prematuros (≤ 35 semanas) y aquellos con neumopatía crónica (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar o fibrosis quística), con cardiopatía congénita y con inmunodeficiencias. La inmunidad al VRS no es permanente. Las infecciones por el VRS tienen una incidencia estacional y son especialmente frecuentes durante el invierno y el comienzo de la primavera. En España, se considera que se distribuye entre noviembre y marzo, si bien pueden existir variaciones anuales.

Correspondencia: Dr. X. Carbonell Estrany. C/Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona.

*J. Figueras Aloy, A. García-Alix, A. Alomar Ribes, D. Blanco Bravo, M.T. Esqué Ruiz y J.R. Fernández Lorenzo.

**M. Moro Serrano, J.B. López Sastre, M. Iriondo Sanz, M. García del Río, A. Fina Martí, A. Martín Ancel y V. Roqués Serradilla.

Recibido en marzo de 2000.

Aceptado para su publicación en mayo de 2000.

El diagnóstico de la infección por VRS no es sencillo y debería realizarse con técnicas de inmunofluorescencia o ELISA en todos los niños que requieren hospitalización. La positividad del test ELISA implica, normalmente, asociación etiológica con el VRS. En caso de clínica compatible y ELISA negativo, se debe repetir la prueba.

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección de las vías aéreas bajas por VRS. La posibilidad de prevención con vacunas específicas no parece posible a medio plazo, siendo únicamente eficaz la inmunización pasiva que alcance títulos superiores a 1/200. En 1996, se aprobó en los Estados Unidos una inmunoglobulina humana intravenosa hiperinmune para el VRS (RSV-IGIV), destinada a la profilaxis⁶. Recientemente, se han desarrollado anticuerpos monoclonales (palivizumab) que, por ser más potentes, tienen igual efectividad antiviral en un menor volumen y, en consecuencia, pueden administrarse vía intramuscular⁷. El palivizumab es un anticuerpo IgG monoclonal humanizado, que inhibe específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. El estudio Impact demostró la eficacia del palivizumab para reducir la incidencia de hospitalizaciones debidas al VRS, siendo bien tolerado por lactantes de alto riesgo⁸. A raíz de este estudio, han aparecido recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría⁹ y de reuniones de consenso tanto europeas¹⁰ como españolas¹¹.

Las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Neonatología para la profilaxis de la infección por VRS se exponen a continuación:

MEDIDAS HIGIÉNICAS

Se recomienda establecer programas educativos y de divulgación sobre la infección por VRS y las barreras higiénicas, destinados a los padres y al personal sanitario. En el ambiente familiar, las medidas preventivas incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías). También es importante insistir en el lavado de manos, sobre todo durante los períodos en que los contactos de los niños de alto riesgo presentan infecciones respiratorias o cuando estos niños están expuestos a adquirir infecciones respiratorias por contagio de hermanos que asisten a la guardería o a la escuela. La educación familiar sobre los factores de riesgo tendrá lugar, sobre todo, antes del alta y durante las visitas de seguimiento en la época del VRS. Se recomienda señalar las medidas higiénicas de forma explícita en el informe de alta hospitalaria de los niños de alto riesgo.

Si ingresa un enfermo de VRS en el hospital se recordará que el virus es excretado con las secreciones respiratorias durante 6-7 días y sobrevive unas 7 h en las superficies y en 1-2 h en los tejidos. El contagio es más por contacto que por vía respiratoria, y se conoce que distancias de 2 m pueden ser protectoras. La divulgación

de estos conocimientos, junto con las medidas de control como el lavado de manos, el uso de mascarillas y batas, el reagrupamiento de los enfermos y la limitación de visitas externas y de toda actividad programada (cirugía, ingresos para estudio, etc.), en caso de existir un brote por VRS, es de gran importancia en la profilaxis y el control de las infecciones nosocomiales.

ADMINISTRACIÓN DE PALIVIZUMAB

Indicaciones

De acuerdo con los datos científicos disponibles actualmente, la profilaxis con palivizumab se considerará:

- *Muy recomendable* en niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica (necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad posconcepcional) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS, así como en niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.

- *Recomendable* en niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.

- *Valorable individualmente según los factores de riesgo* en los prematuros nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación, y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de los datos disponibles sobre su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el período neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.

No hay datos claros sobre la protección que palivizumab ofrece en los brotes de infección nosocomial por VRS. En esta circunstancia, es esencial extremar las medidas de aislamiento y control, y puede considerarse la utilización de palivizumab si existen 3 o más niños afectados de VRS, adelantando su administración a los neonatos ingresados tributarios de recibirlo tras el alta.

No está indicado el palivizumab en el tratamiento de la enfermedad por VRS una vez establecida. No existen datos concluyentes sobre la eficacia de la profilaxis con palivizumab en niños inmunodeprimidos o afectados de cardiopatías congénitas.

No contraíndican la aplicación de palivizumab las enfermedades intercurrentes. Si un niño sometido a inmunoprofilaxis adquiere la infección por VRS, aquélla no debe interrumpirse, pues las reinfecciones son posibles.

Calendario de aplicación

Dado que en nuestro medio la enfermedad por VRS suele iniciarse a finales de octubre-noviembre, se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo. En los neonatos tributarios de inmunoprofilaxis que deban ser dados de alta durante la estación del VRS, se recomienda la administración de la primera dosis de palivizumab 5 días antes del alta y mensualmente durante lo que quede de estación del VRS.

Condiciones de administración

La prescripción y dispensación deben realizarse siempre a través de la farmacia hospitalaria. De esta forma, además de asegurar la correcta utilización, se consigue una concentración de pacientes en fechas predeterminadas que puede conducir a un ahorro del producto, por utilización completa de los viales. Se tendrá un especial cuidado en evitar los contactos con otros niños afectados de procesos respiratorios. Por ello es recomendable un horario y dependencias que minimicen el riesgo de contagio.

El almacenamiento y transporte del palivizumab debe realizarse a una temperatura de entre 2 y 8 °C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de palivizumab, se dejará como mínimo 20 min a temperatura ambiente y se administrará durante las 3 h siguientes a la preparación. La dosis mensual será de 15 mg/kg, vía intramuscular.

Vacunación concomitante

La inmunoprofilaxis con palivizumab no afecta al calendario vacunal ordinario, que será seguido con normalidad, y tampoco interfiere en la vacunación antigripal, que puede administrarse a partir de los 6 meses de edad.

Estas recomendaciones deberán revisarse a medida que se conozcan resultados de la libre utilización de los anticuerpos monoclonales y de los estudios farmacoeconómicos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP et al, editores. *Field's virology* (3.rd ed). Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 1313-1351.
- Black-Payne C. Bronchiolitis. En: Hilman BC, editor. *Pediatric respiratory disease: diagnostic and treatment*. Filadelfia: WB Saunders, 1993; 205-218.
- Respiratory syncytial virus: a community problem (editorial). *Br Med J* 1979; 2: 457-458.
- Institute of Medicine Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development Prospects for immunising against respiratory syncytial virus. En: *New Vaccine Development Establishing Priorities*. Washington, DC: National Academy of Sciences Press 1988; 1: 397-409.
- Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gómez P, Fierro A, Muro JM, Jiménez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 143-147.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Disease, Committee on Foetus and Newborn. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. *Pediatrics* 1997; 99: 645-650.
- Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1215-1224.
- The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.
- American Academy of Pediatrics. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indication for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-1216.
- Carbonell X, Giuffré L, Gorman WA, Kimpen JLL, Adam D, Valerius NH. Guidelines for use of Synagis® (palivizumab), a humanized monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in high risk infants: a consensus opinion. *Infections in Medicine*. 1999; 16: 29-33.
- Carbonell X, Sánchez A, García F, Arístegui J, Ruiz J, Roqués V et al. Prevención de las infecciones por virus respiratorio sincitial en España. Reunión de Consenso, Barcelona 26 de junio de 1999. *Pediatr Infect Dis J (Supl ed. esp.)*, octubre 1999.