

## Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión

X. Carbonell-Estrany<sup>a</sup>, J. Quero Jiménez<sup>b</sup> y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínic. Instituto Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Unidad Integrada de Pediatría. Barcelona. <sup>b</sup>Hospital Infantil la Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid. <sup>c</sup>Comité de Estándares de la SEN: A. Alomar Ribes, D. Blanco Bravo, M.T. Esqué Ruiz, J.R. Fernández Lorenzo, J. Figueras Aloy y A. García-Alix

(An Esp Pediatr 2002; 56: 334-336)

Los estudios epidemiológicos del grupo IRIS efectuados en las dos últimas estaciones invernales muestran un porcentaje de hospitalización por infecciones por VRS en prematuros  $\leq$  32 semanas de gestación del 13,4 y 13,4%, respectivamente. De ellos el 18 y el 25% fueron ingresados en la UCI.

La información disponible en este momento muestra la eficacia de la profilaxis con los anticuerpos monoclonales contra el VRS (palivizumab) y la ausencia de efectos secundarios importantes.

No existen por el momento datos que obliguen a modificar las recomendaciones en la profilaxis de la infección por VRS en prematuros, publicadas en el año 2000.

### Palabras clave:

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

### GUIDELINES FOR RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS PROPHYLAXIS. AN UPDATE

Epidemiological studies performed by the IRIS study group in the last two respiratory syncytial virus (RSV) seasons found that the hospitalization rates for RSV in premature infants born before or in week 32 of gestation were 13.4% and 13.1%, respectively. Of these, 18% and 25% of the infants were admitted to the intensive care unit.

Currently available information demonstrates the efficacy of RSV monoclonal antibodies (palivizumab) and the absence of major adverse effects.

To date, there are no data that indicate the need to modify the guidelines for RSV prophylaxis in premature infants published in 2000.

### Key words:

*Hospitalization. Premature infants. Respiratory syncytial virus. Monoclonal antibodies. Palivizumab. Bronchiolitis.*

### INTRODUCCIÓN

En abril del 2000 se publicaron las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS)<sup>1</sup>. El propio documento aconsejaba una revisión periódica de las recomendaciones acorde con nuevas evidencias científicas al respecto. A continuación se revisa la información más reciente sobre la epidemiología del VRS y sobre la aplicación de medidas profilácticas.

### EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS

En los últimos meses se han publicado dos estudios sobre la incidencia de la hospitalización por VRS en niños prematuros de nuestro país<sup>2,3</sup>. Durante los inviernos 1998-1999 y 1999-2000, 14 y 26 unidades neonatales españolas, respectivamente, participaron en un estudio prospectivo, longitudinal y observacional sobre el ingreso hospitalario por VRS en prematuros menores de 33 semanas (estudio IRIS). Estos hospitales, que concentran una cohorte de aproximadamente 100.000 nacimientos anuales, están ampliamente distribuidos por el país, por lo que sus resultados pueden representar una clara muestra de la epidemiología del VRS en España, compensando posibles variaciones geográficas y/o climáticas. En total se siguieron 1.583 niños prematuros, lo que constituye el estudio epidemiológico sobre el VRS en prematuros más amplio publicado hasta la fecha.

Las principales conclusiones de estos estudios son las siguientes:

**Correspondencia:** Dr. X. Carbonell-Estrany, Sabino Arana, 1. 08024 Barcelona. Correo electrónico: xcarbo@clinic.ub.es

Recibido en noviembre de 2001.

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

1. En nuestro país existe un riesgo importante de infección grave por VRS para los prematuros (< 33 semanas), obteniéndose una tasa de hospitalización del 13,4% en el primer año, y del 13,1% en el segundo estudio. Como indicativo de la gravedad, el 18 y el 25% respectivamente de estos niños requirieron ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

2. La duración de la estancia hospitalaria, los días de estancia en UCI y la necesidad de ventilación mecánica han sido ligeramente superiores a los descritos en otros estudios.

3. Se ha podido detectar una subpoblación con mayor riesgo de hospitalización por VRS compuesta por los niños de menor edad de gestación al nacer, afectados de enfermedad pulmonar crónica, que conviven con hermanos en edad escolar, expuestos al tabaco o que al inicio de la estación por VRS tienen menos de 3 meses de edad.

4. A lo largo de los dos inviernos, se han descrito ingresos por VRS desde octubre hasta abril. En el primer invierno la distribución de los ingresos mostró el conocido incremento de incidencia en diciembre, enero y febrero. Durante el segundo invierno los ingresos por VRS se distribuyeron de forma más uniforme a lo largo de todos los meses de la estación del VRS que discurrió con menos picos, prolongándose hasta finales de abril. Deben resaltar las diversas tasas de hospitalización entre las diferentes comunidades autónomas, así como las diferencias dentro de la misma comunidad de un año a otro.

## EFFECTIVIDAD DE LAS MEDIDAS PREVENTIVAS

Además de las medidas higiénicas, la medida farmacológica más utilizada en el último año para la prevención del VRS ha sido la administración del anticuerpo monoclonal palivizumab. Para sumarizar los resultados publicados sobre su efectividad, éstos se han analizado en función de las siguientes subpoblaciones:

1. *Prematuros con enfermedad pulmonar crónica (EPC)*. Se han publicado estudios realizados en Estados Unidos<sup>4-7</sup>, Canadá<sup>8</sup>, Holanda<sup>9</sup> y Francia<sup>10</sup>, que incluyen un total de 2.864 niños. Las tasas de rehospitalización en los niños tratados con palivizumab varían entre el 3,4 y el 7,9%, con una media del 5,6%. Este dato habría que compararlo con la incidencia de hospitalización en esta población sin recibir tratamiento. A este respecto, los trabajos de Groothuis<sup>11</sup>, Stevens<sup>12</sup>, Greenough<sup>13</sup> y los estudios Prevent<sup>14</sup> e Impact<sup>4</sup>, describen una incidencia de rehospitalización entre el 12,8 y el 36,7%, con una media del 18,4%.

2. *Prematuros entre 29 y 32 semanas de edad gestacional sin EPC*. Estudios correspondientes a 2.767 niños<sup>4-9</sup> indican una tasa de ingresos en niños tratados entre el 0,8 y el 2,3%, con una media del 2,0%. Por otro lado, en estudios realizados en 2.087 prematuros que no

reciben el tratamiento profiláctico<sup>2-4,13</sup>, se han descrito tasas de ingreso entre el 7,6 y el 12,9%, con una media del 10,3%.

3. *Prematuros entre 33 y 35 semanas de gestación sin EPC*. Los estudios disponibles en un total de 2.706 prematuros sobre la incidencia de ingreso cuando los niños son protegidos<sup>4-7</sup> indican unas tasas entre el 1,3 y el 2,0%, con una media del 1,5%. Con respecto a la incidencia de ingreso en esta población cuando no recibe profilaxis, la única referencia disponible es la correspondiente al estudio Impact<sup>4</sup>, que describe una tasa del 9,8% en 123 niños seguidos.

4. *Seguridad*. Hasta la fecha, tras la administración de 272.879 dosis en Estados Unidos no se ha descrito ningún efecto adverso serio diferente a los citados en el grupo placebo del estudio Impact<sup>4</sup>. Por ello, la administración del fármaco parece segura y bien tolerada.

## CONCLUSIONES

1. Las medidas higiénicas de prevención de contagio continúan siendo una barrera fundamental para evitar la infección por VRS. Los estudios epidemiológicos nacionales han resaltado la importancia de los programas educativos dirigidos a los padres, especialmente en lo relacionado a la exposición al tabaco y necesidad de evitar entornos contagiosos (hermanos en edad escolar, guarderías).

2. Los estudios recientemente publicados confirman la importancia de la infección por VRS en las poblaciones indicadas en las recomendaciones efectuadas previamente<sup>1</sup>. Asimismo, la administración de palivizumab ha sido efectiva en la reducción de los ingresos en dichas poblaciones de riesgo. Por ello, se aconseja mantener los criterios de recomendación tal y como se describieron en el anterior documento<sup>1</sup>.

3. Los estudios epidemiológicos nacionales indican una exposición prolongada al VRS (de octubre a abril). Se sigue recomendando iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla hasta el final del período epidémico. No obstante, sería importante contar con centros "centinelas" que pudieran monitorizar el inicio del período de riesgo en cada región para adecuar la administración de palivizumab al comienzo exacto de la estación del VRS.

4. Hay en curso estudios multicéntricos, prospectivos, para dilucidar la relación de las infecciones por VRS con la aparición de hiperreactividad bronquial duradera. Asimismo se está investigando la posible utilidad de los anticuerpos monoclonales en la profilaxis del VRS en cardiopatas y enfermos con fibrosis quística de páncreas.

5. Próximamente se publicarán los datos del seguimiento efectuado por el grupo IRIS, durante el año 2000/2001, de más de 1.000 niños que recibieron profilaxis con palivizumab en España. Sin duda, añadirán información propia sobre los resultados de la profilaxis en

nuestro país y permitirán profundizar en la fármaco-economía de la prevención del VRS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carbonell-Estrany X, Quero J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-374.
2. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero A, Domenech E, Figueras-Aloy J et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 592-597.
3. Carbonell-Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants younger born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 874-879.
4. 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.
5. Sorrentino M, Powers T, and the Palivizumab Outcomes Study Group. Effectiveness of palivizumab: Evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1068-1071.
6. Cohen A, Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab for preventing serious RSV disease. *J Resp Dis for Pediatr* 2000; 2 (Suppl): 30-32.
7. Hudak M, Chartrand S, and the Synagis Outcomes Registry. Synagis (Palivizumab) prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) infection-patient demographics and preliminary results from the 2000-2001 Synagis Outcomes Registry.
8. Oh P, Lanctot K, Yoon A. Prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: Outcomes and utilization with palivizumab during the 1999-2000 season. *Pediatr Infect Dis J* (en prensa, disponible en: <http://www.ersnet.org>).
9. Van Kan C, Eenhorn P, Zweens M, Wötil HA, Baarsma R. Palivizumab surveillance: An evaluation of the RSV-related hospitalizations of high-risk children after palivizumab prophylaxis in the Netherlands during the 1999-2000 season. *J Perinat Med* 2001; 29 (Suppl 1): 323-324.
10. Synagis Study Group – France. Prophylaxis for Respiratory syncytial virus. *Pediatric Pulmunology* (en prensa, disponible en <http://www.ersnet.org>).
11. Groothuis J, Simoes E, Levin M. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993; 329: 15224-15230.
12. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks gestation or earlier. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55-61.
13. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lennet W, Turbull F, Burgess S et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001; 85: 463-468.
14. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-99.