

# Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS).

X Carbonell-Estrany, J Figueras-Aloy

Servicio de Neonatología. Hospital Clínic.

Agrupación Sanitaria H.Clínic-H.Sant Joan de Déu. Barcelona

El VRS es una causa frecuente de patología respiratoria a menudo grave y epidémica. Pertenece a la familia de los Paramixovirus y posee dos glucoproteínas de superficie, F y G, que son objetivos de los anticuerpos neutralizantes naturales. Existen dos cepas, A y B, que circulan simultáneamente aunque en desigual proporción y cuyas diferencias se hacen antigénicamente patentes especialmente a nivel de la glucoproteína G. Por su parte, la glucoproteína F es muy poco variable entre los dos serotipos y muestra consistentemente un alto grado de reactividad cruzada.

Los anticuerpos neutralizantes naturales que se dirigen hacia la glucoproteína F van a unirse a una de las 3 regiones denominadas epítomos, A, B y C. De los 3 epítomos, el A y el C son los mejor conservados en todas las cepas de VRS. Las técnicas directas de inmunofluorescencia o enzimo-inmunoensayo (ELISA) y PCR han desplazado al cultivo en el diagnóstico de la enfermedad y su positividad implica asociación etiológica con el VRS.

## BRONQUIOLITIS

El VRS es el agente causante de un 60-90 % de bronquiolitis, con una distribución estacional en nuestro país de diciembre a marzo-abril-mayo. La infección en los casos graves - (40% de primoinfecciones) provoca la obstrucción del bronquiolo, con imágenes radiológicas de atelectasias alternando con zonas de atrapamiento aéreo. La inmunidad no es permanente, pudiendo aparecer reinfecciones.

## IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VRS

El VRS infecta aproximadamente al 75% de los niños durante el primer año de vida y a cerca del 100% al final del segundo año. Es uno de los factores más determinantes en el incremento de los ingresos en los hospitales durante los meses de invierno, con una mortalidad del 1%. En España, la población estimada de menos de 2 años es de 730.000 niños, por lo que el VRS puede ocasionar unos 7.000-14.000 ingresos hospitalarios/año, cifra superior a la notificada por el Centro Nacional de Virología, que constata un altísimo grado de infranotificación. El número de éxitus por VRS oscilará entre 70-250 niños / año.

La infección por VRS se ha relacionado con la ulterior aparición de hiperreactividad bronquial o sibilancias de repetición que puede persistir bastantes años tras la infección. Los resultados del estudio multicéntrico internacional sobre la hiperreactividad bronquial en prematuros menores de 35 semanas de EG muestran una reducción del número de episodios de hiperreactividad bronquial y hospitalizaciones respiratorias en aquellos pacientes que habían recibido inmunoprofilaxis para el VRS con Palivizumab .

## POBLACIÓN DE RIESGO

Con más posibilidades de contagio y gravedad en su clínica, está compuesta por:

*Ex prematuros.* Por la inmadurez de sus vías aéreas, y la ausencia o disminución de los anticuerpos maternos. Los factores de riesgo

asociados que los hacen más vulnerables son: menor edad de gestación al nacer, alta entre septiembre y diciembre, exposición al tabaco, familias numerosas, hacinamiento, hermanos en edad escolar.

Las discrepancias de los datos existentes en la literatura ha impulsado a que se realizaran en España los estudios (IRIS) epidemiológicos multicéntricos prospectivos sin profilaxis, en 584 y 999 niños prematuros de semanas de edad gestacional, durante los años 1998/1999 y 1999/2000. La valoración del impacto de la profilaxis sobre un similar grupo de pacientes en los mismos hospitales se realizó en los años 2000/2001 y 2001/2002 en 989 y 931 pacientes respectivamente. La tasa de rehospitalización por VRS en prematuros  $\leq 32$  semanas de gestación fue 13,4% en la estación 1998/1999 y 13,1% en la estación 1999/2000, con una tasa de ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales del 25% y 18% respectivamente y una media de 8 días de estancia hospitalaria. Tras la aplicación de la profilaxis según las recomendaciones de la SEN, publicadas el año 2000, la tasa de ingresos por VRS en este mismo grupo de niños descendió a un 4% (reducción del 70%).

Mayor controversia surgió sobre la posible utilización de profilaxis en prematuros de 33-35 semanas de gestación dado el importante número de pacientes que representa. El grupo IRIS ha efectuado el estudio FLIP 1, con diseño caso (n=186)-control (n=381), que confirma que la existencia de dos o más factores de riesgo entre los estudiados (hermanos en edad escolar, menor de 10 semanas de vida al inicio de la estación, lactancia materna menos de 2 meses, antecedentes de sibilantes en la familia y más de 4 habitantes en la casa además de los hermanos) aumentaba sig-

nificativamente la posibilidad de ingreso por VRS en esta población. Un segundo estudio prospectivo (FLIP 2, en prensa) con una amplia cohorte de 5441 prematuros de 32-35 semanas, ratificó la importancia que los factores de riesgo pueden tener en las indicaciones de la profilaxis en este grupo de prematuros. De ellos vuelven a destacar nuevamente: tener 10 semanas de vida, o menos, al inicio de la estación, la presencia de hermanos en edad escolar o asistencia a guarderías y en menor grado el tabaquismo durante la gestación. El palivizumab fue significativamente protector en estos niños de riesgo.

*Enfermedad pulmonar crónica (EPC), fibrosis quística.* El riesgo de infección es especialmente elevada en los que requieren tratamiento 6 meses antes del periodo invernal incluso con edades superiores al año. La frecuencia de rehospitalización por el VRS en enfermos con EPC se sitúa entre 15-21,7%. La mortalidad de los ingresados es mucho más alta que en la población general, cifrándose en un 5%.

*Cardiopatías.* Son especialmente vulnerables los niños de menos de 2 años que van a ser sometidos a cirugía cardíaca durante la estación del VRS o las cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica significativa en tratamiento por insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar. Un extenso ensayo clínico multicéntrico doble ciego ha demostrado la reducción significativa de un 45% en la hospitalización por VRS en este tipo de cardiopatas.

*Inmunodeprimidos.* Enfermos receptores de quimioterapia o trasplantados de médula ósea son más susceptibles al VRS, alargándose el periodo de portador del virus y potenciándose la transmisión nosocomial.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección por VRS. La ribavirina es cuestionada. La terapia utilizada es sólo sintomática.

### Posibilidades de prevención

Únicamente a dos estrategias se les reconoce una posible utilidad práctica:

#### 1. Medidas de prevención de los factores de riesgo, aislamiento y control

Fundamentales en la prevención de la infección en la población de riesgo y en el control de las infecciones nosocomiales.

#### 2. Inmunopprofilaxis

##### Activa.

Hasta el momento actual han fracasado todos los intentos de obtener una vacuna contra el VRS. La necesidad de vacunar casi en el período neonatal con el sistema inmune inmaduro, la presencia de anticuerpos maternos, la existencia de varios serotipos y la inmunidad natural no permanente hacen muy difícil que se pueda disponer de ella en un futuro próximo.

##### Pasiva.

Los anticuerpos séricos efectivos para impedir o atenuar la enfermedad deben alcanzar niveles entre 1:200 y 1:400. La administración intravenosa de gammaglobulina estándar no logra nunca títulos superiores a 1:90, descartándose su utilidad. Existen dos formas de inmunopprofilaxis pasiva con capacidad preventiva evidente:

*Gammaglobulina hiperinmune policlonal.* Aunque efectiva tiene todos los inconvenientes de los hemoderivados y no está disponible en nuestro país. Puede considerarse

su uso en pacientes en los que además de los anticuerpos anti-VRS se desee administrar otro tipo de protección.

##### *Anticuerpos monoclonales.*

Mediante ingeniería genética se ha creado un anticuerpo monoclonal (palivizumab) contra el epítipo A de la glucoproteína F del VRS. Las ventajas en relación con la gammaglobulina hiperinmune pueden resumirse en: vida media parecida, no derivar de productos de sangre humana, incremento de la potencia y posibilidad de uso intramuscular. Los estudios fases I y II demostraron que los niveles séricos de 40 µg/ml eran óptimos para reducir la replicación del virus, y la repetición mensual de dosis de 15 mg/kg intravenosa mantenía niveles superiores a 40 µg/ml. La eficacia del palivizumab demostrada en el estudio IMPACT y en nuestros estudios del grupo IRIS, se ha visto corroborada en los registros efectuados en muchos países tras varios años después de su comercialización con resultados superiores a los de los estudios controlados.

En la actualidad se conocen ya los primeros análisis de los datos del estudio efectuado en más de 6000 niños en todo el mundo de un nuevo y teóricamente más potente anticuerpo monoclonal, motavizumab (Numax<sup>®</sup>, no comercializado todavía), demostrándose que no es inferior al palivizumab. El grupo de niños que recibieron Numax mostraron una reducción del 26% [RR: 0.737, 95 % IC: (0.503, 1.083)] de hospitalizaciones por VRS y una disminución del 52% de visitas al médico por infecciones de las vías respiratorias bajas en comparación con palivizumab.

Tras la publicación de las guías para la prevención del VRS por la Academia Americana de Pediatría, la **Sociedad Española de Neonatología** establece unas recomendaciones (resumen en Tablas adjuntas) que se han revisado de nuevo el año 2005 en las que preconizan:

## I. Medidas higiénicas para los niños nacidos prematuramente

La educación familiar al respecto (- especialmente al dar de alta estos niños de los hospitales)- es fácil, altamente beneficiosa para el niño y muy económica. Debe explicarse: no exponer a estos niños al humo del tabaco, ni a entornos contagiosos (guarderías, grandes almacenes, salas de espera, habitaciones compartidas) ni a personas afectas de virus respiratorias.

## II. Administración de Palivizumab

De acuerdo con los datos epidemiológicos disponibles y buscando un uso racional del producto se considera:

### *Muy recomendable:*

- En niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica ( $O_2$  a las 36 semanas de edad corregida) que han requerido tratamiento ( $O_2$ , broncodilatadores o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o son dados de alta durante la estación (evidencia nivel I).
- Niños menores de 2 años afectos de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardiaca o hipertensión pulmonar) (evidencia nivel I)
- En niños prematuros nacidos a las  $\leq 28^6$  semanas de gestación, sin EPC, que tengan 12 o menos meses al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la estación (evidencia nivel I)
- Niños prematuros nacidos entre  $29^0$  y  $32^0$  semanas de gestación que tengan 6

o menos meses al inicio de la estación o son dados de alta durante la misma (evidencia nivel I).

### *Recomendable:*

1. En niños prematuros nacidos entre las  $32^1$ - $35^0$  semanas de gestación, y menores de 6 meses al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma (evidencia nivel I) que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo (evidencia nivel II-1):
  - Edad cronológica  $< 10$  semanas al comienzo de la estación.
  - Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica)
  - Tener al menos un hermano en edad escolar ( $< 14$  años).
  - Asistencia a guardería
  - Antecedentes familiares de sibilancias.
  - Condiciones de hacinamiento en el hogar ( $\geq 4$  personas adultas)
  - Malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular

En las infecciones nosocomiales no hay datos evidentes sobre la posible protección del palivizumab. Una vez más las medidas de aislamiento y control serán fundamentales. Se puede considerar la posibilidad de adelantar durante el brote nosocomial la administración de palivizumab a los niños que serán tributarios de recibirlo al alta si existen tres o más niños afectos de VRS en la Unidad.

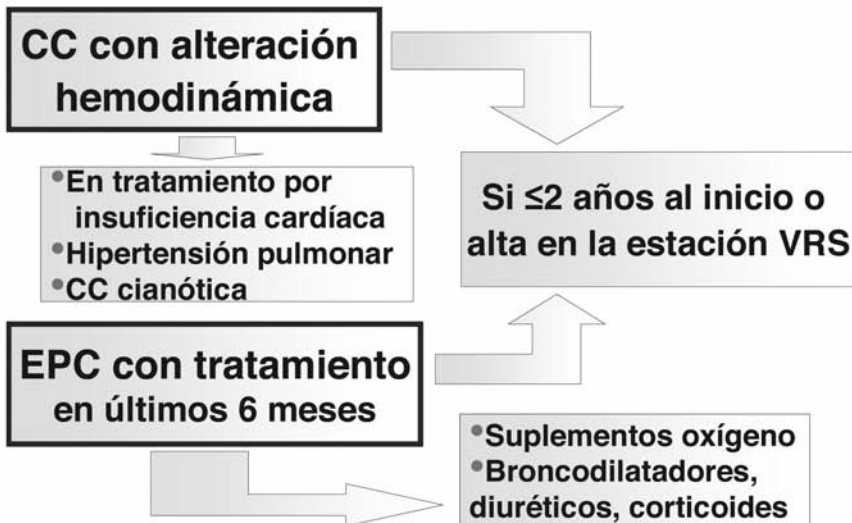
La profilaxis debe empezarse una semana antes del inicio de la estación de VRS, fecha que se debe establecer en cada comunidad,

Tabla Resumen indicaciones Palivizumab

## Indicaciones del Palivizumab (I)



## Indicaciones del Palivizumab (II)



pero que en general en nuestro país comienza a mediados de Octubre y sigue hasta principios de Mayo. La dosis es de 15 mg/kg, i.m. cada 30 días, durante 5 meses. La prescripción y dispensación es siempre a través de la farmacia hospitalaria. El almacenaje y transporte del Palivizumab debe realizarse entre 2 y 8°C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de Palivizumab, se dejará como mínimo 20 minutos a la temperatura ambiente y se administrará durante las 3 horas siguientes a la preparación

No está indicada como tratamiento de la enfermedad por VRS, pero si la padece un paciente de riesgo sometido a profilaxis, esta no debe interrumpirse pues las reinfecciones son posibles. No contraindican la aplicación de Palivizumab las enfermedades intercurrentes.

Es importante recordar que, a los candidatos de profilaxis en la estación del VRS, debe administrarse el palivizumab 3-5 días antes del alta hospitalaria y se considera conveniente el agrupar los candidatos por el ahorro que comporta la completa utilización de los viales. Una vez iniciada la profilaxis debe continuarse durante toda la estación.

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.

El perfil de seguridad del palivizumab está bien contrastado tras los años de su administración en todo el mundo.

Existen muy pocos análisis coste-beneficio para el tratamiento con gammaglobulina hiperinmune y no hay publicaciones revisadas con garantías del palivizumab. En neonatología, la población receptora representa un grupo de pacientes en los que la sociedad ya ha invertido una cantidad muy considerable

de recursos económicos y cuyos resultados pueden ensombrecerse por la infección por VRS. Es deseable que aparezcan estudios serios en los que no sólo se analicen costes-beneficios sino los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados y el precio resultante, teniendo también en cuenta el impacto que la profilaxis tiene en la disminución de los sibilantes de repetición y los beneficios que ello comporta en el estudio fármaco-económico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Disease and Committee on foetus and newborn. Revised indications for use of palivizumab and respiratory syncytial-virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442-6
3. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study: IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:592-7.
4. Carbonell-Estrany X, Quero J and 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.
5. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy

- at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-141.
6. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, and the IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: 823-827
  7. 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.
  8. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J for the IRIS Study Group. Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33-35 Weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 815-820.
  9. Figueras-Aloy J, Quero J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:375-62.
  10. Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatrics* 2007;151:34-42
  11. Carbonell-Estrany X et al. Phase 3 Trial of motavizumab (MEDI -524). PAS (Toronto) 2007, Abstract 8220.9 (#226).
  12. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, Doménech-Martínez E, for the IRIS Study Group. FLIP-2 Study: Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 321 to 350 Weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2008. En Prensa