

Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérmino

JOSEP FIGUERAS-ALOY Y XAVIER CARBONELL-ESTRANY

Servei de Neonatologia. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic. Agrupació Sanitària Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

jfiguer@clinic.ub.es

Palivizumab

El palivizumab es un anticuerpo inmunoglobulina (Ig) G monoclonal humanizado que inhibe específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del virus respiratorio sincitial (VRS). Los anticuerpos monoclonales son más potentes que las inmunoglobulinas, tienen igual efectividad antiviral en un menor volumen, y se pueden administrar por vía intramuscular. El estudio IMPact demostró la eficacia del palivizumab para reducir la incidencia de hospitalizaciones debidas al VRS¹. A raíz de este estudio, han aparecido recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (AAP)² y de reuniones de consenso españolas³. Tanto la difusión de las medidas higiénicas como la inmunoprofilaxis con palivizumab han conseguido que disminuyeran las tasas de ingreso^{4,5}.

Virus respiratorio sincitial y bronquiolitis

El VRS es la causa principal de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 2 años⁶. Se calcula que entre el 11 y el 19% de los niños menores de un año enfermarán de bronquiolitis, y que un 15% de ellos requerirá hospitalización. La mortalidad de los niños hospitalizados se calcula en un 1-2%. La infección por VRS no genera una respuesta inmunitaria protectora para las subsiguientes infecciones, por lo que son frecuentes las reinfecciones, sin que haya un tratamiento eficaz^{7,8}. Los estudios en nuestro entorno⁹ y los estudios realizados en países próximos¹⁰ muestran una alta incidencia de hospitalización por VRS en lactantes a término y pretérmino en la época epidémica, consistentes con estudios previos¹¹⁻¹³.

Factores de gravedad en la infección por el virus respiratorio sincitial

Aunque el VRS infecta a toda la población pediátrica, es en determinados grupos de población de riesgo donde provoca una infección respiratoria más grave, con una necesidad mayor de oxigenoterapia, un número mayor de ingresos en cuidados intensivos y una necesidad mayor de ventilación mecánica. Estos grupos de riesgo son principalmente niños pretérmino con edad gestacional

(EG) inferior o igual a 35⁰ semanas durante su primer año de vida, niños con neumopatías crónicas (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, fibrosis quística), niños con cardiopatías congénitas, inmunodeprimidos y trasplantados¹⁴⁻¹⁶. En los niños prematuros se consideran 2 grupos.

1. Prematuros con edad gestacional igual o inferior a 32⁰ semanas. El sistema inmunitario de los prematuros de EG menor o igual a 28⁶ semanas no produce IgA protectoras hasta pasados unos meses de su nacimiento, siendo éste el motivo para aconsejar la inmunoprofilaxis hasta los 12 meses. El intervalo de inmunodeficiencia es más reducido en los prematuros comprendidos entre 29⁰ y 32⁰ semanas de EG, por lo que en ellos la inmunoprofilaxis se extiende hasta los 6 meses.
2. Prematuros con edades gestacionales entre 32¹ y 35⁰ semanas. Estos prematuros han mostrado frecuencias de reingreso por VRS iguales o superiores a los pacientes menores de 32 semanas

Puntos clave

- Para prevenir la infección por virus respiratorio sincitial (VRS), en el ambiente familiar hay que insistir en el lavado de manos, evitar la exposición a personas resfriadas, utilizar pañuelos desechables y no exponer al niño al humo del tabaco.
- El palivizumab está indicado en prematuros de 28⁶ o menos semanas de gestación que tengan 12 o menos meses al inicio de la estación del VRS, o en prematuros de 29⁰-32⁰ semanas que tengan 6 o menos meses al inicio de la estación del VRS. También en ambos grupos cuando sean dados de alta durante la estación del VRS.
- El palivizumab es recomendable en prematuros de 32¹-35⁰ semanas y menores de 6 meses al comienzo de la estación o dados de alta durante ésta, que presenten 2 o más de los factores de riesgo siguientes: edad cronológica < 10 semanas al comienzo de la estación del VRS o nacidos en sus primeras 10 semanas; lactancia materna ausente o de duración inferior a 2 meses; tener al menos un hermano en edad escolar o guardería; antecedentes familiares de sibilancias; 4 o más personas adultas en el hogar; malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular

*Los números en superíndice indican los días a añadir a las semanas de gestación. Así, 35⁰ significa 35 semanas y 0 días.

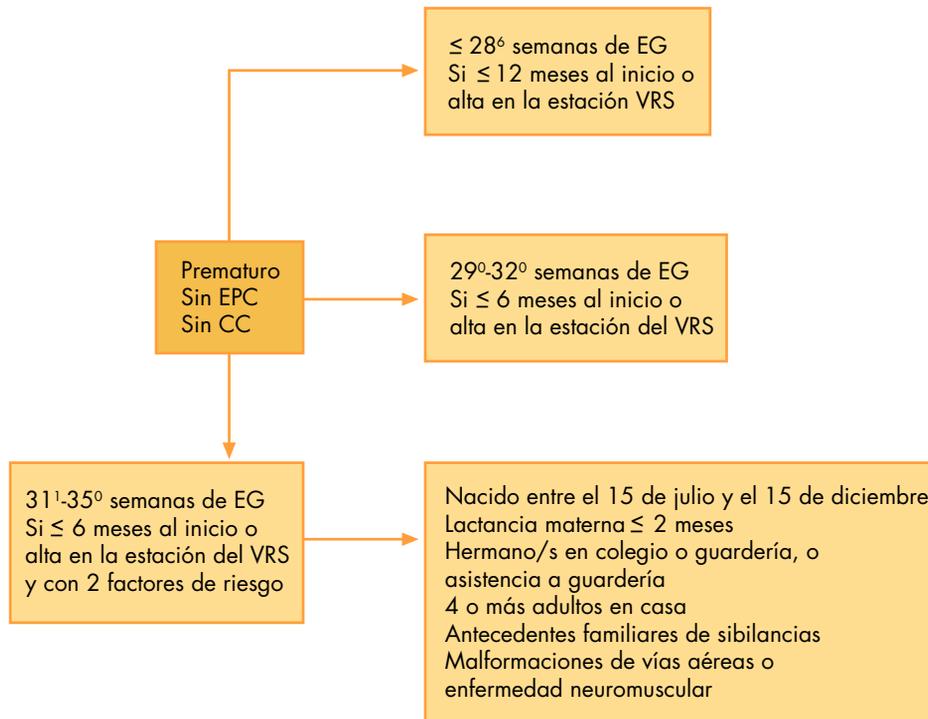


Figura 1. Indicaciones de palivizumab en el lactante prematuro sin enfermedad pulmonar crónica ni cardiopatía congénita. CC: cardiopatía congénita; EPC: enfermedad pulmonar crónica; EG: edad gestacional; VRS: virus respiratorio sincitial. Los números en superíndice indican los días a añadir a las semanas de gestación. Así, 35⁰ significa 35 semanas y 0 días.

de EG¹⁷, y una utilización mayor de los recursos sanitarios posteriormente a la infección¹⁸. La experiencia española, en la que se comparan los resultados de los estudios del grupo IRIS (Infección Respiratoria Infantil por virus respiratorio Sincitial)^{9,11,12} con el FLIP (Factors Linked to respiratory syncytial virus Infection in Premature infants)¹⁹, muestra claramente que cuando un niño requiere ser ingresado por una infección por el VRS, su estancia media y su probabilidad de ingreso en cuidados intensivos son similares en los prematuros menores de 32 semanas que en los de 33-35 semanas.

Medidas higiénicas en la profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial

El VRS es excretado con las secreciones respiratorias durante 6-7 días y sobrevive unas 7 h en las superficies y 1-2 h en tejidos. El contagio es más por contacto que respiratorio. En el ambiente familiar, es importante insistir en el lavado de manos, especialmente durante los períodos en que los contactos de los niños de riesgo alto presentan infecciones respiratorias, o cuando estos niños tienen hermanos que asisten a la guardería o a la escuela. Se evitará la exposición a personas resfriadas y se utilizarán pañuelos desechables. Las medidas preventivas también incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías, grandes almacenes, salas de espera, fiestas infantiles, habitación compartida con un hermano mayor)³.

Indicaciones del palivizumab

1. Prematuros con edad gestacional igual o inferior a 32⁰ semanas. Será recomendable su administración en:

- Niños prematuros nacidos a las 28⁶ semanas de gestación o menos que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante ésta (nivel de evidencia I).
- Niños prematuros nacidos entre las 29⁰ y 32⁰ semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante ésta (nivel de evidencia I).

2. Prematuros con edades gestacionales entre 32¹ y 35⁰ semanas. Publicaciones recientes han mostrado la idoneidad de limitar el uso generalizado de palivizumab en el segmento de 32¹-35⁰ semanas de EG, abogando por una definición mejor de los factores de riesgo asociados que suponen un incremento en el riesgo de hospitalización de estos pacientes. En nuestro medio, estos factores se han analizado mediante un estudio multicéntrico (FLIP) y se han descrito 5 factores de riesgo altamente significativos¹⁹, incluidos en las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)³. El estudio PICNIC (Pediatrics Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) también mostró otros factores de riesgo significativos para la infección por el VRS, y diferentes de los del estudio FLIP: ser pequeño para la edad gestacional, haber más de 2 fumadores en el hogar y ser varón²⁰. La AAP también indica como factor de riesgo las malformaciones de las vías aéreas o la enfermedad neuromuscular². De acuerdo con la evidencia científica actual y según la SEN³, la profilaxis con palivizumab se considera recomendable en niños prematuros nacidos entre las 32¹ y 35⁰ semanas de gestación y menores de 6 meses al comienzo de la estación o dados de alta durante ésta (nivel de evidencia I) que presenten 2 o más de los factores de riesgo siguientes²¹ (nivel de evidencia II-1):

- Edad cronológica < 10 semanas al comienzo de la estación del VRS o nacidos en las primeras 10 semanas de la estación del VRS (si la estación empieza el 1 de octubre, incluye los nacidos entre el 15 de julio y el 15 de diciembre).

- Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses.
- Tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años).
- Asistencia a guardería.
- Antecedentes familiares de sibilancias.
- Condiciones de hacinamiento en el hogar (4 o más personas adultas).
- Malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular².
- La exigencia de 2 o más factores de riesgo se fundamenta en las recomendaciones empíricas de la AAP² y en los resultados del estudio FLIP¹⁹ (figs. 1 y 2).

3. Prematuros con otras enfermedades³. Será recomendable administrar palivizumab en:

- Niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante ésta (nivel de evidencia I).
- Niños menores de 2 años afectados de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca, con hipertensión pulmonar moderada o grave, o con hipoxemia)²² (nivel de evidencia I).

En niños con fibrosis quística, inmunodepresión, trasplantes, enfermedad neuromuscular grave, etc., no hay evidencia científica de su utilidad profiláctica, dada la dificultad en la recogida de la muestra necesaria para un ensayo clínico. En cada uno de estos inusuales casos entrará en consideración la mejor manera de aplicar el conocimiento médico en circunstancias excepcionales. No está indicado el palivizumab en el tratamiento de la enfermedad por el VRS una vez establecida (nivel de evidencia I), aunque

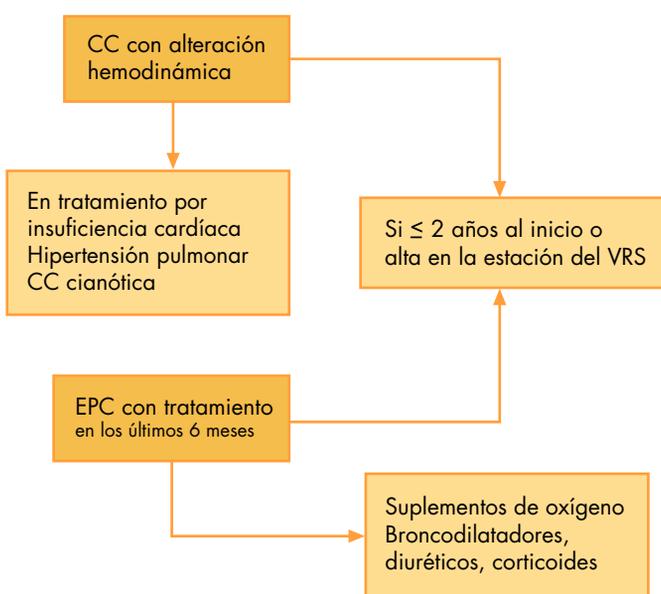


Figura 2. Indicaciones de palivizumab en el lactante con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita. CC: cardiopatía congénita; EPC: enfermedad pulmonar crónica; EG: edad gestacional; VRS: virus respiratorio sincitial.

se han descrito algunas experiencias de su uso en pacientes infectados, sobre todo inmunodeprimidos y trasplantados^{14,23}.

Condiciones de administración del palivizumab

- Se recomienda iniciar la profilaxis al comienzo de la estación epidémica (habitualmente a mediados de octubre en España) y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (habitualmente a mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo (nivel de evidencia III).
- La prescripción y la dispensación son siempre a través de la farmacia hospitalaria. El almacenaje y el transporte del palivizumab debe realizarse entre 2 y 8 °C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de palivizumab, se dejará como mínimo 20 min a la temperatura ambiente y se administrará durante las 3 h siguientes a la preparación. La dosis mensual será de 15 mg/kg por vía intramuscular.
- Es importante el cumplimiento adecuado del calendario de administración de la inmunoprofilaxis, ya que la efectividad es menor en los pacientes que no cumplieron escrupulosamente el calendario. Una vez iniciada la profilaxis, debe continuarse durante toda la estación².
- No contraindican la aplicación de palivizumab las enfermedades intercurrentes. Si un niño sometido a inmunoprofilaxis adquiere la infección por el VRS, aquélla no debe interrumpirse, pues las reinfecciones son posibles.
- 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.

Actuación ante un brote nosocomial de infecciones por virus respiratorio sincitial en una unidad de prematuros

En esta circunstancia, es esencial extremar las medidas de aislamiento y control, y puede considerarse la utilización de palivizumab si hay 3 o más niños afectados de VRS, adelantando su administración a los neonatos ingresados tributarios de recibirlo tras el alta. En estudios recientes se ha mostrado la seguridad en la administración de palivizumab por vía intravenosa intercalando filtros, y es útil para pacientes de extremado bajo peso o que por algún motivo reciben el producto mientras permanecen ingresados en la unidad neonatal²³.

Repercusión de la profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial en neumopatías crónicas

En publicaciones recientes se señala el desarrollo de hiperreactividad bronquial o sibilancias de repetición tras una infección grave por el VRS a una edad temprana²⁴. 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 los pacientes que habían recibido inmunoprofilaxis para el VRS con palivizumab²⁵.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

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;102:531-7.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*. 2003;112:1442-6.
3. Figueras-Aloy J, Quero Jiménez J; Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:357-62.
4. Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Disease in 2000-2001: Results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:484-9.
5. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S46-54.
6. Ducoffre G, Cauchi P, Hendrickx E. Respiratory Syncytial virus epidemiology in Belgium in 1998, 1999 y 2000. *J Perinat Med*. 2001;29(Suppl 1, Part 2):352.
7. García-García ML, Ordobás M, Calvo C, González-Álvarez MI, Aguilar J, Arregui A, et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr*. 2001;55:101-7.
8. Domachowski JB, Rosenberg HF. Advances in the treatment and prevention of severe viral bronchiolitis. *Pediatr Annals*. 2005;34:35-41.
9. ●● 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;22:823-7.
10. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al, and the investigators of the RADAR Study Group. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Italian Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Infections, and Association Between Respiratory Syncytial Virus Infection Risk Factors and Disease Severity. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:458-65.
11. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero A, Doménech 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;19:592-7.
12. ● Carbonell-Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:874-9.
13. Bonillo A, Díez-Delgado J, Ortega A, Infante P, Jiménez MR, Batlles J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr*. 2000;53:527-32.
14. Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, Crawford SW, Balsley J, Corey L. Phase I evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *JID*. 2001;184:350-4.
15. Cody Meissner H. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S40-45.
16. Greenhough A, Cox S, Alexander J, Lenny W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health Care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2001;85:463-8.
17. Horn SD, Smout RJ. Effect of Prematurity on Respiratory Syncytial Virus Hospital Resource Use and Outcomes. *J Pediatr*. 2003;143:S133-41.
18. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143:S150-6.
19. ● 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;23:815-20.
20. Law B, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:806-14.
21. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, IRIS Study Group, Law B and PICNIC Study Group Identifying Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Among Infants Born After 33 Through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S1-S9.

22. ●● Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.
23. Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top FH, Connor EM, for the MEDI-493 Study Group. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:707-12.
24. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
25. ●● Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatrics*. 2007;151:34-42.

Bibliografía recomendada

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;22:823-7.

Estudio, referente mundial, efectuado en España con una muestra de casi 3.000 niños observados en 4 estaciones de forma prospectiva. La utilización de la profilaxis con palivizumab en los prematuros de riesgo disminuye significativamente los ingresos por infecciones del virus respiratorio sincitial (VRS) graves desde un 13% (que es la frecuencia de ingresos por VRS hallada en España en este grupo de niños) a un 4%. Esta disminución se encuentra incluso si se estratifican por edad de gestación o por enfermedad pulmonar crónica. Este estudio fue la base de la recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología respecto a la profilaxis del palivizumab.

Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatrics*. 2007;151:34-42.

Estudio multinacional prospectivo y observacional de niños seguidos 24 meses con menos de 3 años al seleccionarlos. Una cohorte eran niños que habían recibido palivizumab y otra, no. Por primera vez se demuestra que la profilaxis disminuye significativamente, en los primeros 2 años de seguimiento, la presencia de sibilancias de repetición. Este es pues un valor añadido importantísimo a las recomendaciones de la prevención que obligará a modificar los escasos estudios fármaco-económicos efectuados hasta ahora por el impacto de esta enfermedad en el lactante.

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;102:531-7.

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.

Estos son los 2 únicos estudios prospectivos aleatorizados placebo-control que hay en la bibliografía y que demuestran la eficacia de la prevención de la infección del virus respiratorio sincitial (VRS) con palivizumab en 2 tipos de poblaciones de riesgo: prematuros y cardiopatas. En los prematuros con profilaxis, la disminución de hospitalización por VRS fue de un 55% (p < 0,001), así como los días de hospitalización, los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los días sometidos a oxígeno (O₂). En los cardiopatas, el descenso de las hospitalizaciones por VRS se cifró en un 48% (p < 0,003) y, como en el estudio anterior, se observó una significativa reducción de los días de estancia hospitalaria, en la UCI o de la necesidad de O₂ o ventilación con presión positiva intermitente.