

Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab

Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN)

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente etiológico de infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños menores de 2 años de edad.

Hasta el momento se identificaron dos serotipos principales (A y B), con diferentes genotipos cada uno, que tienen distribución universal. En la mayoría de las regiones de nuestro país el período estacional de mayor incidencia es de abril a septiembre, pudiendo existir variaciones en algunas provincias. Existen poblaciones con alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad en el curso de una IRAB: niños con antecedente de prematuridad, displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa y alteraciones de la inmunidad.

Pese a que la IRAB por VSR representa un problema epidemiológico muy importante en la infancia, hasta la fecha no se ha logrado desarrollar vacunas contra este virus. La limitante mayor es que aun con la infección, la inmunidad generada en el huésped es parcial o incompleta.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (elaborado por recombinación del ADN, con sólo una pequeña porción de proteína de ratón) que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del VSR. Se evita así la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus infectó al huésped, previniendo el desarrollo de formas bajas y/o graves.

En 1998, el estudio multicéntrico Impact demostró que la administración intramuscular de palivizumab reduce en un 55% la hospitalización debida a infección respiratoria por VSR (IC 95%, 38%-78%), en lactantes prematuros menores de 35 semanas. Dicha reducción fue de 78% para aquellos sin DBP y de 39% en pacientes con esta enfermedad, menores de 2 años y con necesidad de tratamiento

en los últimos 6 meses. En el mismo estudio, además, se demostró una disminución de los días de internación, de los requerimientos de O₂ y de las admisiones a cuidados intensivos de los niños que requirieron internación. No se demostraron efectos sobre la mortalidad.

A partir de estos hallazgos, en el año 1998 la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) publicó una recomendación para el uso de palivizumab. En ella se considera la edad gestacional al nacer para determinar la edad de cobertura con profilaxis pasiva de los prematuros con y sin DBP y se incluye a los recién nacidos de 33 a 35 semanas que presenten factores de riesgo. La AAP revisó y actualizó las recomendaciones en el año 2003, incluyendo a los niños menores de 2 años con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.

A partir de estas publicaciones, otras sociedades científicas pediátricas elaboraron las propias y actualmente, luego de varios años, se dispone de evidencia sobre la efectividad y bioseguridad del palivizumab en fase cuatro ampliada.

En Argentina sólo se cuenta con datos parciales del impacto del VSR en poblaciones de recién nacidos de alto riesgo. En dos estudios realizados en el Hospital Garrahan y la Maternidad Sardá de Buenos Aires, en cohortes de prematuros con y sin DBP, la incidencia de internación por VSR fue cercana al 26%. Aún no se cuenta con datos de otras ciudades o regiones, los que podrían resultar futuros aportes, para revisar las recomendaciones que se propondrán en el presente.

Otra población en la que se ha demostrado el beneficio de la profilaxis pasiva con palivizumab, está constituida por niños menores de 2 años con diagnóstico de cardiopatía congénita y compromiso hemodinámico (insuficiencia

cardíaca con requerimiento de medicación y/o hipertensión pulmonar).

En un estudio multicéntrico realizado en el año 2003, la aplicación de palivizumab disminuyó la internación por morbilidad asociada a VSR en un 45%, como así también el tiempo de hospitalización en aquellos pacientes que se internaron.

No se dispone aún de datos en nuestro país para evaluar el impacto del VSR en este tipo de pacientes.

Dado que la evidencia sobre el beneficio del uso de palivizumab ha aumentado en los últimos años, en el marco del Comité de Estudios Feto-Neonatales de la Sociedad Argentina de Pediatría con participación de conocedores del tema y representantes de los Comités de Infectología y Neumonología, se decidió revisar y reelaborar las recomendaciones realizadas en el año 2000.

Se exponen a continuación las nuevas recomendaciones:

RECOMENDACIONES

- *Medidas generales para población de riesgo*
Destinar suficiente tiempo para explicar a nuestros pacientes cada una de estas medidas representa una acción fundamental.
- 1. Promover la **lactancia materna**. Teniendo en cuenta el indiscutible valor inmunológico de la leche humana, esta medida ofrece de manera simple y económica protección para diferentes enfermedades, no igualada ni superada por fórmulas lácteas de alta calidad.
- 2. Explicar la importancia del **lavado de manos**, la higiene personal y de la casa, como así también evitar la contaminación ambiental con humo (tabaco, sahumeros, braseros, etc.).
- 3. Concurrir a los **controles pediátricos** de rutina, para evaluar el estado nutricional y mantener actualizadas las vacunas, tener en cuenta que en poblaciones de riesgo es recomendable que reciban algunas inmunizaciones consideradas no obligatorias en la población general, como la vacuna antigripal a partir de los 6 meses y la antineumocócica.
- 4. Evitar **asistencia a jardines maternos**, lugares públicos cerrados en época de riesgo y el hacinamiento, dentro de las posibilidades habitacionales de cada familia.
- 5. **Educación familiar** de pacientes de riesgo, estimulando la consulta precoz ante los primeros síntomas de la enfermedad.
- 6. Priorizar la atención de este grupo de pacientes en la demanda espontánea (para disminuir el contacto con otros niños que pueden estar cursando enfermedades respiratorias).

- *Medidas específicas*

1. Durante la estación predominante de VSR (abril a septiembre) se recomienda indicar en la población de riesgo una dosis mensual de 15 mg/kg de palivizumab por vía intramuscular hasta un total de 5 dosis y no más allá del mes de septiembre.
2. Se considera población de riesgo:
 - (RNPT) nacidos con ≤ 28 semanas de gestación que tengan ≤ 12 meses de edad al inicio de la estación de VSR o sean dados de alta durante la misma.
 - RNPT de 29 a 32 semanas de gestación que tengan ≤ 6 meses de edad al comienzo de la estación de VSR o sean dados de alta durante la misma.
 - En los pacientes nacidos con > 32 semanas de gestación y \leq de 35 semanas estaría indicado su uso si presentan tres o más de los siguientes factores de riesgo (sólo en menores de 6 meses al inicio de la estación de VSR y que sean dados de alta durante la misma).
Edad posnatal < 10 semanas al comienzo de la estación.
Ausencia de lactancia materna o duración < 2 meses.
Hermanos o convivientes en edad escolar.
Asistencia a jardín maternal.
Antecedentes de familiares directos con asma.
Condiciones de hacinamiento en el hogar (mayor o igual a 4 por habitación según INDEC).
 - Niños menores de 2 años con DBP que han requerido tratamiento (suplemento de O_2 , broncodilatadores, diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación de VSR o que son dados de alta durante la misma.
 - Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (cardiopatías cianóticas, aquellas con requerimientos de medicación por insuficiencia cardíaca congestiva, y las que cursan con hipertensión pulmonar).

Aclaraciones

- Todas estas medidas específicas cuentan con el respaldo de un grado de evidencia I, es decir, que fue obtenida a partir de un estudio controlado aleatorizado bien diseñado.
- Estas recomendaciones deben tomarse como guías generales. Sin embargo, es importante señalar que es imprescindible el desarrollo de guías locales, basadas no sólo en las evidencias publicadas sino también en datos del tipo de población asistida (considerando el riesgo bioló-

gico y el riesgo social), así como la tasa de reintegración en la población susceptible candidata a recibir el palivizumab.

- Dada la alta incidencia de embarazos no controlados, si no es posible el cálculo de la edad gestacional con certeza, se recomienda la utilización del peso estimado a definir de acuerdo con las curvas nacionales.
- No está indicado el uso de palivizumab como tratamiento (cuando el paciente está cursando una infección por VSR).
- Hasta el momento no existe evidencia que demuestre que, frente a una situación de brote en la unidad de cuidados neonatales, la administración de palivizumab impediría la diseminación. Debido a que los niveles protectores en prematuros se alcanzarían luego de la segunda dosis de palivizumab, se recomienda la iniciación de la profilaxis anticipada un mes previo al alta durante la estación predominante.
- En pacientes con cardiopatía congénita que estuviesen recibiendo profilaxis con palivizumab y que deben ser sometidos a cirugía con bomba de circulación extracorpórea durante la estación de VSR, no suspender el esquema profiláctico en curso, que se debe completar según lo indicado anteriormente.
- No existen estudios hasta la fecha acerca de su uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica grave (no displasia broncopulmonar) o enfermedad neuromuscular. Su uso podría estar contemplado con criterio individual para los casos más graves.

La presente recomendación deberá ser actualizada en 3 años .

ANEXO

Prevención y control de la infección pulmonar por virus sincicial respiratorio

Prevención de la transmisión de persona a persona

- Lavado de manos: se debe realizar antes y después de cada contacto con el paciente, como así también con todos los dispositivos respiratorios que el paciente esté usando, independien-

temente del uso de guantes: utilizando para ello soluciones antisépticas.

- Utilizar guantes para el manejo de los pacientes y sus secreciones con infección probable o confirmada por virus sincicial respiratorio.
- Los guantes deben ser cambiados entre pacientes, previo el lavado de manos correspondiente.
- Utilizar camisolín cuando hubiese posibilidad de salpicaduras con secreciones respiratorias del paciente. Se debe cambiar antes del contacto con otro paciente.
- Restringir las visitas de personas cursando infecciones respiratorias agudas.

Control de brotes

- Si es posible, admitir a los niños con infección por virus sincicial respiratorio en habitaciones individuales o realizar cohortes para controlar la transmisión hospitalaria. Se recomienda solicitar la evaluación de virus respiratorios con pruebas de diagnóstico rápido para poder armar la cohorte en función de los resultados obtenidos.
- Durante un brote hospitalario de infección por virus sincicial respiratorio se recomienda, dentro de lo posible, que el personal de salud afectado al cuidado de los pacientes infectados no asista a pacientes no infectados.
- Posponer en lo posible las admisiones programadas de los pacientes de alto riesgo durante un brote hospitalario de infección por virus sincicial respiratorio. ■

REFERENCIAS

- Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Paediatr Child Health* 1999; 4(7):474-480.
- 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.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infection: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102(5):1211-6.

Participaron en la elaboración de estas recomendaciones:

Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN): Dres. Gustavo Goldsmit, Verónica Cravedi, Gabriel Musante, Patricia Fernández, María Laura Gendra, Lidia Giudici, Patricia Bellani, Nora Balaniam.

Comité de Neumonología: Dres. Jorge Urrutigoity, Fernando Rentería.

Comité de Infectología: Dres. Miriam Bruno, José Marcó del Pont.

Expertos: Dres. Néstor Vain, Diana Fariña, Gonzalo Mariani, Gabriela Bauer.

- Joffe S, Ray T, Escobar G, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104:419-427.
- Fariña D, Rodríguez SP, Bauen G, Naval L et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effectiveness analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(4):287-910.
- Comités de Estudios Feton American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. neonatales, de Infectología y de Neumonología, Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones sobre el uso del palivizumab. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98(5):348-349.
- Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus Infections. AAP. Policy Statement. *Pediatrics* 2003; 112(6):1442-1446.
- Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. AAP. Technical Report. *Pediatrics* 2003; 112(6):1447-1452.
- Feltes TF, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 532-539.
- Stevens TP et al. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks gestation or earlier. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:55-61.
- Wu Sy, Bonaparte J, Pyatis. Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004; 114:e554-e556.
- Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodríguez S. Respiratory syncytial virus prophylaxis in high risk populations: Biological vs. social risk. Abstract. *Pediatric Academic Societies*, Washington Mayo 2005.