



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

e **Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas de gestación**

J. Figueras Aloy*, X. Carbonell Estrany y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología♦

Servicio de Neonatología, Instituto de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínic, Facultad de Medicina, Barcelona, España

Recibido el 1 de marzo de 2010; aceptado el 16 de mayo de 2010
Disponible en Internet el 10 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

VRS;
Bronquiolitis;
Hospitalización;
Prematuros tardíos;
Anticuerpos monoclonales;
Palivizumab

KEYWORDS

RSV;
Bronchiolitis;
Hospitalization;
Late premature;

Resumen

Los prematuros entre 32¹-35⁰ semanas de gestación menores de 6 meses al inicio de la estación VRS o dados de alta durante la misma pueden beneficiarse de medidas higiénicas y de anticuerpos monoclonales para el virus respiratorio sincitial (Palivizumab) a fin de disminuir su hospitalización por esta infección. La Sociedad Española de Neonatología considera que, de acuerdo con la evidencia científica actual y en especial tras los resultados del estudio FLIP2 en población española, la profilaxis con palivizumab en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas es muy recomendable cuando estén presentes los 2 factores de riesgo mayores (edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma). También se considera recomendable la profilaxis con palivizumab cuando estén presentes un factor mayor y 2 factores menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación; sexo varón).

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Recommendations for the use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in late preterm infants (32¹ to 35⁰ weeks of gestation)

Abstract

Late preterm infants (32¹ to 35⁰ weeks gestation) aged less than 6 months at start of RSV station or discharged during this time may benefit from RSV monoclonal antibodies (palivizumab) administration to decrease the rates of RSV hospitalization. The Spanish

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfiguer@clinic.ub.es (J. Figueras Aloy).

♦M. Sánchez Luna, F. Botet Mussons, R. Castro Conde, I. Echániz Urcelay, E. Narbona López.

Monoclonal
antibodies;
Palivizumab

Society of Neonatology considers, based on FLIP2 results in Spain, that palivizumab prophylaxis is strongly recommended if the "2 major risk factors" are present (chronological age less than 10 weeks at start of RSV season or being born during its first 10 weeks; sibling of school age or attending day-care assistance). Palivizumab is also recommended when "1 major risk factor and the 2 minor risk factors" are present. Minor risk factors are: mother smoking during pregnancy and being a male.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En la actualidad, la prevención de la infección VRS se fundamenta en medidas higiénicas y en la utilización de palivizumab¹, anticuerpo IgG monoclonal humanizado que inhibe específicamente el epitopo del sitio antigénico A de la glicoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. Sus recomendaciones se recogen en las publicaciones de los años 2000, 2002 y 2005 elaboradas por el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)²⁻⁴ y en la revisión de las recomendaciones por parte de la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁵.

Publicaciones recientes muestran un vínculo entre el VRS y el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial o sibilancias de repetición en aquellos niños que sufrieron una infección por VRS en vías respiratorias inferiores a edad temprana⁶⁻⁹ y que sugieren que las estrategias de prevención del VRS pueden tener importancia en el posterior desarrollo de sibilancias de repetición¹⁰⁻¹³. Son esperanzadores los resultados del primer año de seguimiento del estudio multicéntrico internacional sobre la hiperreactividad bronquial en prematuros menores de 35 semanas de EG, que muestran una reducción del número de episodios de hiperreactividad bronquial y hospitalizaciones respiratorias en aquellos pacientes que habían recibido inmunoprofilaxis para el VRS frente a los que no la habían recibido¹⁴.

En la práctica clínica, la eficacia de la inmunoprofilaxis con palivizumab se valora por la disminución de ingresos hospitalarios por infección VRS, ya que para demostrar si existe un posible efecto de reducción en la mortalidad (afortunadamente baja) se necesitarían muestras muy amplias. La mayoría de estos ingresos se llevan a cabo por la gravedad de la infección, si bien en ocasiones en la decisión del ingreso pueden intervenir diferentes factores, socioculturales y de la familia. Evitar un ingreso hospitalario sugiere haber reducido la gravedad de la infección, los costes propios del ingreso y los costes sociales añadidos. Sin embargo, el coste de la inmunoprofilaxis con palivizumab es elevado, por lo que todas las recomendaciones elaboradas en diferentes países son matizadas según este coste, el análisis de los factores de riesgo y los posibles beneficios obtenidos con su empleo respecto a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del producto. Se han publicado diversos estudios sobre coste/efectividad del palivizumab^{15,16} según los cuales el ahorrar un ingreso hospitalario en este grupo podría tener un mayor coste que el propio ingreso, en función de los costes hospitalarios y de la utilización de otras medidas preventivas. Sin embargo, estudios recientes en nuestro medio demuestran una relación coste-efectividad incremental del palivizumab eficiente, ya que un AVAC (año de vida ajustado por calidad)

«costaría» 13.846 euros, y en Europa es aceptable hasta 30.000 euros /AVAC en una medida preventiva¹⁷⁻¹⁹.

Entre los lactantes nacidos con una edad gestacional de 32¹ a 35⁰ semanas, y a pesar de la demostrada eficacia del palivizumab¹, existe una gran variabilidad en su uso, abarcando desde una ausencia casi absoluta de prescripción en algunas regiones hasta una utilización más generalizada^{5,20,21}. Estos prematuros tardíos han mostrado frecuencias de reingreso por VRS iguales o superiores a los prematuros de menos de 32 semanas de EG²² y una utilización mayor de los recursos sanitarios posteriormente a la infección²³. Dado el alto número de prematuros nacidos en el segmento 32¹ a 35⁰ semanas de EG y el elevado coste que implicaría la inmunoprofilaxis con palivizumab en todos ellos, algunos autores han sugerido la posibilidad de limitar el uso generalizado de palivizumab²⁴, abogando por una mejor definición de los factores de riesgo asociados que suponen un incremento en el riesgo de hospitalización de estos pacientes y así subdividir a este segmento de población tan numeroso²⁵⁻²⁷. Sin embargo, publicaciones muy recientes²⁸ insisten en la elevada morbilidad en USA relacionada con la infección VRS, tanto en niños ingresados como ambulatorios. Muchos de estos niños con infección VRS eran previamente sanos, lo cual sugiere que las estrategias de control dirigidas únicamente a niños de alto riesgo tendrá un efecto limitado en la carga total sanitaria atribuible a la infección VRS.

En nuestro medio se han determinado, con evidencia científica, los principales factores de riesgo de ingreso por infección VRS en este grupo de prematuros (32¹ a 35⁰ semanas de edad gestacional). Estos factores de riesgo han sido analizados en un estudio multicéntrico casocontrol (FLIP)²⁹ y un estudio de cohortes (FLIP2)³⁰, el cual ha mostrado 3 factores de riesgo significativo: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma, tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma y antecedente de tabaquismo materno durante la gestación, mientras que el sexo varón mostraba una clara tendencia no estadísticamente significativa. Recientemente, el cálculo de la utilidad predictiva de estos factores de riesgo en la muestra del estudio FLIP2³¹ ha mostrado que la mejor predicción de ingreso por infección por VRS se presenta cuando existen los «2 factores mayores» (edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma), presentes en un 17,0% de la población de 32¹ a 35⁰ semanas de EG y con un cociente de probabilidad positivo de 2,657. Le sigue la combinación «2 factores

mayores o 1 mayor+2 menores» (los 2 factores menores son: antecedente de tabaquismo materno durante la gestación; sexo varón), presentes en un 21,7% de la población de 32¹ a 35⁰ semanas de EG. Además, otro estudio reciente³² ha mostrado que en la combinación «2 factores mayores» se encuentra el menor NNT (13,5 niños), y si se añade la combinación «1 factor mayor+2 factores menores», el NNT llega a 15,1 niños para prevenir un ingreso por infección VRS.

Por lo tanto y de acuerdo con la evidencia científica actual, en especial tras los resultados del estudio FLIP2 en población española, la profilaxis con palivizumab en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas es muy recomendable cuando estén presentes los 2 factores de riesgo mayores. Esta recomendación es muy parecida a la publicada por la AAP en 2009³³, con las únicas diferencias que en el primer criterio mayor de la SEN el punto de corte son 10 semanas mientras que para la AAP son 12 semanas, y que en el segundo criterio mayor la SEN acepta «hermano en edad escolar» hasta cumplir los 14 años y la AAP solo hasta los 5 años. También se considera recomendable la profilaxis con palivizumab cuando estén presentes un factor mayor y 2 factores menores. La necesidad de optimizar los recursos económicos recomienda utilizar estrategias preventivas como la descrita u otros modelos desarrollados con estos fines^{34,35}.

Conflicto de intereses

Todos los autores implicados en la elaboración de este documento han realizado una declaración explícita de los conflictos de intereses por escrito. No constan conflictos de intereses que puedan influir en el contenido de este documento. No obstante, algunos autores (JFA, XCE, MSL, IEU) han declarado su participación en ponencias, congresos y proyectos patrocinados por la empresa farmacéutica Abbot que comercializa el Palivizumab.

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;102:531-7.
2. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J; Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 2000;52:372-4.
3. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J; Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: Revisión. *An Esp Pediatr*. 2002;56:334-6.
4. Figueras J, Quero J; y Comisión 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.
5. Meissner HC, Long SS; 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;112:1447-52.
6. Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
7. 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.
8. Sigurs N, Bjarnasson R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.
9. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med*. 2002;96(suppl B):S25-S9.
10. Martínez FD. Respiratory Syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:576-82.
11. Mejías A, Chavez-Bueno S, Rios AM, Saavedra-Lozano J, Fonseca Aten M, Hatfield J, et al. Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Neutralizing Antibody Decrease Lung Inflammation, Airway Obstruction, and Airway Hyperresponsiveness in a Murine RSV Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1811-1822.
12. Mejías A, Chavez-Bueno S, Rios AM, Fonseca-Aten M, Gómez AM, Jafri HS, et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:252-60.
13. Mejías A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial ¿Mito o realidad? *An Esp Pediatr* 2002;57:199-204.
14. Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007;151:34-42.
15. Roeckl-Wedmann I, Liese JG, Grill E. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162:237-44.
16. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Pediatr Child Health*. 2002;38:352-7.
17. Lázaro P, Figueras J, Domenech E, Echaniz I, Closa R, Wood MA, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por VRS en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:316-24.
18. Lázaro P, Figueras J, Domenech E, Closa R, Echaniz I, Wood MA, et al. Coste-efectividad del palivizumab para prevenir el VRS en prematuros y niños con enfermedad pulmonar crónica en España. *Pharmacoeconomics Span Res Art*. 2007;4:59-70.
19. Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G, Gouyon JB, Lanari M. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:891-9.
20. Redatto dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neonatología. Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatología per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS). Aggiornamento 2004. *Acta Neonatologica*. 2004;1:1-11.
21. CDC. Brief report: Respiratory Syncytial Virus activity. United States, 2005-2006. *MMWR*. 2006;55:1277-9.
22. Horn SD, Smout RJ. Effect of Prematurity on Respiratory Syncytial Virus Hospital Resource Use and Outcomes. *J Pediatr*. 2003;143:S133-S41.
23. Sampalis JS. Morbidity and Mortality after RSV-Associated Hospitalizations Among Premature Canadian Infants. *J Pediatr*. 2003;143:S150-6.
24. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct Cost Analyses of palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence From the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics*. 2004;114:1612-9.

25. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143:5118–26.
26. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio JA, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Is Affected by Cigarette Smoke Exposure and Atopy. *Pediatrics*. 2005;115:e7–14.
27. Welliver RC. Review of Epidemiology and Clinical Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Pediatr*. 2003;143:5112–7.
28. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588–98.
29. 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.
30. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:788–93.
31. Figueras-Aloy J, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, Doménech-Martínez E, et al. Utilidad predictiva de ingreso por infección por virus respiratorio sincitial de diferentes asociaciones de factores de riesgo en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas de gestación en España. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:47–53.
32. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. Efectividad del palivizumab en la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32.1 a 35.0 semanas de gestación en España. *Acta Pediatr Esp*. 2010;68:13–8.
33. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Policy Statement – Modified Recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* online Sept 7, 2009; doi:10.1542/peds. p. 2009–2345.
34. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res*. 2008;9:78.
35. Paes B, Steele S, Janes M, Pinelli J. Risk-Scoring Tool for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants born at 33–35 completed weeks' gestational age in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2009;1585–91.