

**PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO**  
**SINCITAL EN NEONATOS DE RIESGO**

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VRS -**  
**INMUNOPROFILAXIS**

**XAVIER CARBONELL ESTRANY\***

*\*Servei Neonatologia, Hospital Clínic-Maternitat, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i  
Neontologia, Unitat Integrada, Universitat Barcelona, Barcelona.*

**RESUMEN**

La infección por virus sincitial respiratorio sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad en lactantes de menos de dos años. Existe una subpoblación de alto riesgo - ex-prematuros, afectados de displasia broncopulmonar, cardiópatas e inmunodeprimidos - en los que la infección no solo es más frecuente, sino generalmente mucho más grave, con una mortalidad en los ingresados del 5%. No existe tratamiento causal eficaz, tras demostrarse la poca utilidad de la ribavirina en la infección ya establecida; las tentativas de vacunación activa han fracasado por el momento, siendo no obstante evidente la disminución en el porcentaje de hospitalización de la población de riesgo para la infección por VRS tras la administración de gama globulina hiperinmune (respigam). Un avance importante en la inmunoprofilaxis ha sido la obtención de anticuerpos monoclonales dirigidos a la glicoproteína F del VRS (palivizumab), que se han demostrado tan eficaces, en estudios multicéntricos prospectivos, a la gamaglobulina hiperinmune pero sin sus importantes inconvenientes. La administración IM de los anticuerpos monoclonales evita el ingreso mensual para la administración EV de la gamaglobulina hiperinmune, los riesgos potenciales de un hemoderivado, así como la sobrecargas peligrosas en algunos de estos enfermos. Las ventajas de su administración a prematuros de menos de 32 semanas y displásicos broncopulmonares probablemente supere los costes.

**Palabras Clave:** Virus respiratorio sincitial, inmunoprofilaxis, palivizumab, bronquiolitis.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus respiratorio sincital es una de las causas más frecuentes de patología respiratoria especialmente en niños de corta edad. Cursa a menudo en forma epidémica en los meses invernales (1) y por su frecuencia y eventual gravedad representa un importante problema para la salud pública.

## EL VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO (VRS)

El VRS pertenece a la familia de los Paramixovirus. Se han identificado dos glicoproteínas de superficie, denominadas F y G que son objetivos de los anticuerpos neutralizantes naturales. Existen dos cepas de VRS: A y B, cuyas diferencias se hacen antigénicamente patentes especialmente a nivel de la glicoproteína G. Por su parte la glicoproteína 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 glicoproteína F, van a unirse a una de las 3 regiones denominadas epítopes, A,B,C. De los 3 epítopes el A y el C son los mejor conservados en todas las cepas de VRS (2).

Las técnicas directas de inmunofluorescencia o enzoinmunoensayo (ELISA) han desplazado al cultivo en el diagnóstico de la enfermedad. (3). La positividad de los test implica normalmente asociación etiológica con el VRS, pues raramente está presente en individuos sanos. Los falsos negativos no son infrecuentes pero generalmente son debidos a fallos en la obtención de secreciones. En casos de clínica compatible y test negativo es recomendable su repetición,

## BRONQUIOLITIS

Varias son las virusis responsables de infecciones en las vías respiratorias bajas -adenovirus, influenza, parainfluenza - pero en un 60-90 % de los casos de bronquiolitis el agente ocasional es el VRS, especialmente en invierno, con una distribución estacional más frecuente en nuestro país de diciembre a febrero .

La infección en los casos graves provoca, a los 4-5 días del contagio, en el 40% de primoinfecciones, la obstrucción del bronquiolo simulando la clínica del asma, con imágenes radiológicas de zonas de atelectásias alternando con áreas de atrapamiento de aire.

Las manifestaciones clínicas se corresponden con las anomalías morfológicas, entre las que destacan las atelectasias de distribución lobular con colapso de los correspondientes alvéolos, la luz bronquial llena de material purulento y la infiltración linfocitaria de la pared del bronquiolo .La infección por VRS puede ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma y hipersensibilidad a los alérgenos comunes durante los siguientes dos años después del episodio de infección de las vías respiratorias bajas (4).

Se describe el subtipo A como el más prevalente y capaz de provocar infecciones más graves pero algunos autores afirman que el serotipo B puede ser más virulento en menores de 5 meses (5).

La inmunidad no es permanente, aparecen re-infecciones y existen observaciones que altos títulos de anticuerpos circulantes y secretorios anti VRS en la fase aguda de la reinfección no siempre comportan mejoría clínica más rápida (6).

## 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 (7). Es uno de los factores más determinantes en el incremento del censo de los hospitales durante los meses de invierno (8). Globalmente, un 2-3% de la población de menos de 2 años será hospitalizada. Se cifra la mortalidad anual de los niños ingresados en un 1-2% (9). Teniendo en cuenta que en España la población estimada de menos de 2 años es de 730.000 niños, puede deducirse que el VRS ocasionará unos 7.000-14.000 ingresos hospitalarios/año, cifra superior a la notificada hasta ahora por el Centro Nacional de Virología (10) que constata un altísimo grado de infranotificación. El número de éxitos por VRS oscilará entre 70-250 niños / año. El VRS genera unas 15.000-20.000 visitas de urgencia / año( 11).

### **POBLACIÓN DE RIESGO**

La población de riesgo no sólo tiene muchas más posibilidades de contagio sino que la misma infección puede revestir características de gravedad poco usuales en la población general. Componen el grupo de riesgo:

#### **1- Ex-prematuros**

Las razones del mayor riesgo de infección por el VRS probablemente hay que buscarlas en la inmadurez de sus vías aéreas, así como en la ausencia o disminución de los anticuerpos maternos (12). Se ha demostrado una mayor probabilidad de infección en los ex-prematuros dados de alta del servicio de neonatología entre Septiembre y Diciembre, así como cuando están expuestos al tabaco, familias muy pobladas, viviendas con menos de 19 m<sup>2</sup> por persona o numerosos hermanos en edad escolar (13).

#### **2-Displasia Broncopulmonar (DBP), Enfermedad pulmonar crónica, Fibrosis quística**

El riesgo de infección es especialmente elevada en los que requieren tratamiento 6 meses antes del periodo invernal (14). Incluso estos enfermos, con edades superiores a 1 año, siguen siendo población de riesgo para re-infecciones por el virus. Es evidente la relación entre el riesgo de infección por VRS y la existencia de una enfermedad pulmonar grave lo que es aplicable a cualquier tipo de patología pulmonar crónica como la fibrosis quística.

La frecuencia de la hospitalización por el VRS es mucho más alta en ex-prematuros o enfermos con DBP que en la población general. Los pacientes considerados controles en los estudios prospectivos para la prevención de la infección por VRS muestran una prevalencia de rehospitalización en este grupo de riesgo, entre un 8.6%-21.7% (15)(16). La mortalidad es mucho más alta que en la población general cifrándose en un 5% de los ingresados (17).

Las discrepancia de los datos existentes en la literatura ha impulsado la realización de un estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico Español, iniciado en Abril de 1999, en prematuros < 32 semanas de gestación.

#### **3-Cardiopatías**

La probabilidad de infección por VRS que se ha demostrado muy alta en este tipo de enfermos. Ello es especialmente cierto en los niños que son sometidos a cirugía cardiaca durante la estación prevalente de infección por VRS o los cardiopatas de menos de un año con lesiones tributarias a reparación quirúrgica y que todavía no se ha efectuado.

#### **4-Inmunodeprimidos**

Los enfermos receptores de quimioterapia o transplantados de medula ósea son muy susceptibles al VRS, alargándose el periodo habitual de portador del virus, potenciando con ello la transmisión nosocomial.

### TRATAMIENTO

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección de las vías respiratorias bajas por VRS pues la ribavirina no es eficaz (18). Una vez establecida la enfermedad el tratamiento es solo sintomático.

### POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN

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

#### 1-Medidas de aislamiento y control

Las medidas de control - lavado de manos, mascarillas, batas, reagrupamiento de los enfermos, limitación de toda actividad programada en caso de existir un brote por VRS - son de gran importancia en el control de las infecciones nosocomiales hospitalarias. Estas alcanzan un 6% de todas las infecciones por VRS.

#### 2-Inmunoprofilaxis

##### A- Activa

Hasta el momento actual han fracasado todos los intentos de obtener una vacuna eficiente contra el VRS. No parece inminente poder disponer de una vacuna, no sólo por los problemas técnicos derivados de la existencia de dos cepas antigénicamente diferentes, sino también por a la necesidad de vacunar niños de muy corta edad que quizás responden inadecuadamente a la vacunación. Están en estudio vacunas que utilizan la fracción purificada de la proteína F y vacunas con el virus atenuado.

##### B-Pasiva

Los anticuerpos neutralizantes séricos para el VRS tienen un efecto beneficioso para impedir o atenuar la enfermedad siempre que alcancen niveles entre 1:200 y 1:400. La administración endovenosa mensual de gammaglobulina estándar, que resultaría fácil y segura, no logra nunca títulos superiores a 1:90, muy por debajo de los protectores, descartándose su utilidad. Existen dos formas de inmunoprofilaxis pasiva con capacidad preventiva evidente.

##### B-1-Gamaglobulina Hiperinmune policlonal

El estudio esponsorizado por el National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) en EEUU (19), publicado en 1993, administrando por vía EV dosis alta de gammaglobulina hiperinmune (respigam) (750/mg/kg) mostró en los niños tratados una reducción de un 63% en la hospitalización así como un 63% de disminución en los días de estancia hospitalaria. Posteriormente, otro estudio - PREVENT - efectuado en una estación invernal en un grupo numeroso de 510 prematuros con y sin DBP, confirmó la reducción en el número y días de hospitalización en un 41 y 53 % respectivamente (15).

Existen inconvenientes y limitaciones a este tipo de intervención derivados de la necesidad de una hospitalización mensual para su administración EV, con la correspondiente sobrecarga de fluidos que representa y el riesgo infeccioso potencial por ser un hemoderivado, que además es potencialmente inmunogénico y altera el programa vacunal.

##### B-2. Anticuerpos Monoclonales.

Mediante ingeniería genética se ha creado un anticuerpo monoclonal de origen murino- Mab 1129- contra el epítoto A de la glicoproteína F del VRS, humanizado para no crear anticuerpos humanos anti-

ratón. Para ello, en el marco de una IgG humana se insertan las seis regiones específicas del anticuerpo murino Mab 1129, contra el epítipo A, resultando un compuesto (palivizumab) que contiene unas secuencias de anticuerpo, 95% de origen humano y 5% murino.

Las ventajas que se derivan de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el VRS en relación con la gammaglobulina hiperinmune, pueden resumirse en: incremento de la potencia, menor inmunogenicidad al ser reemplazado la mayor parte del anticuerpo original del ratón por IgG humana, poseer una vida media parecida, menos efectos secundarios por ser producido en cultivos celulares y no derivar de productos de sangre humana, misma capacidad antiVRS en menos volumen lo que permite un tiempo de administración muy corto y posibilidad de uso intramuscular.

Los estudios fase I y II demostraron que el anticuerpo monoclonal resultante (MEDI-493;palivizumab) era 50-100 veces más potente para el VRS que la cantidad equivalente de gammaglobulina hiperinmune, siendo los niveles séricos de 40 mg/mL óptimos para reducir la replicación del virus. La repetición mensual de dosis de 15 mg/kg endovenosa mantenía niveles superiores a 40 mg/mL en la mayoría de pacientes (20).

La eficacia del palivizumab para prevenir infecciones por VRS en población de alto riesgo - DBP £ 2 años con tratamiento médico en los últimos 6 meses y prematuros £ 35 semanas de gestación con edad £ 6 meses al iniciar estudio - se ha evaluado en un ensayo fase III (21), multicéntrico - 139 centros en USA, Reino Unido y Canadá - aleatorizado, doble ciego, placebo -control, con una de las poblaciones más numerosas reunidas hasta ahora en los estudios neonatales - 500 controles y 1002 pacientes. Se administró al grupo tratado polivizumab 15 mg/kg/mes durante 5 meses, objetivándose un descenso del 55% en la hospitalización por VRS en el grupo tratado vs. el control. La disminución, también significativa, del número de ingresos fue más manifiesta en los prematuros - 78% - que en los DBP - 39% - y se objetivó una reducción valorable tanto en los días de hospitalización, 42%, administración de O<sub>2</sub>, 40% y número de ingresos en UCI del 57%. No se apreciaron diferencias en las necesidades de VPPI, mortalidad o protección para ulteriores otitis.

La existencia de dos preparados, endovenoso y intramuscular, para la prevención de la enfermedad por VRS en la población de riesgo ha sido objeto de valoración por la Academia Americana de Pediatría (22) que dadas las ventajas de los anticuerpos monoclonales reserva la indicación de la gammaglobulina hiperinmune EV, solo para los casos concretos en que además del VRS sea necesario proteger al paciente de otras infecciones respiratorias. Por lo demás se modifican poco las anteriores indicaciones y la inmunoglobulina monoclonal se utilizará en los niños afectados de DBP menores de 2 años con asistencia médica 6 meses antes de la época habitual para el VRS. En los DBP muy graves puede ser beneficioso efectuar la profilaxis durante dos inviernos. En los ex-prematuros sin DBP se considerará el tratamiento con polivizumab en la estación invernal: a los nacidos antes de las 29 semanas de gestación que pueden ser tratados hasta los 12 meses, mientras los de 29-32 semanas son tributarios de tratamiento hasta los seis meses. Los prematuros de edad de gestación entre 32-35 semanas sólo serán sometidos a profilaxis si existen factores de riesgo sobreañadidos.

Debe tenerse en cuenta que las enfermedades intercurrentes no contraindican la profilaxis que debe empezar unas semanas antes del inicio de la estación de VRS, fecha que debe establecerse, dada su

variabilidad, en cada comunidad. La dosis es de 15 mg/kg, IM cada  $30 \pm 7$  días, durante 5 meses. No está indicada como tratamiento de la enfermedad por VRS, pero si la padece un paciente de riesgo sometido a profilaxis está no debe interrumpirse. Su administración, a diferencia de la inmunoglobulina policlonal, no comporta ningún cambio en el programa vacunal. La aparición de infecciones nosocomiales debe poner rápidamente en marcha todo el programa de control de transmisión y aislamiento de enfermos como medida fundamental; es probable que en ciertas unidades de altísimo riesgo pueda ser útil la profilaxis de los susceptibles aunque está es una situación que no se ha evaluado todavía como indicación. Es importante recordar, que a los candidatos de profilaxis en la estación del VRS, el palivizumab debe administrarse una semana antes del alta hospitalaria.

Existen muy pocos análisis coste-beneficio para el tratamiento con gammaglobulina hiperinmune y no hay publicaciones revisadas con garantías del palivizumab. Como todos los planes preventivos debe valorar la epidemiología local, cuantificar correctamente los recursos económicos disponibles y analizar cuidadosamente los beneficios a obtener en la población a que va destinado el programa. 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.

En este momento y a la espera de los estudios coste-beneficio mencionados, parece difícil justificar la ausencia de prevención para el VRS en grandes inmaduros o enfermos de DBP.



**BIBLIOGRAFÍA**

- 1-Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 4<sup>th</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone Publishers; 1995: 1501-1519.
- 2-Beeler JA, Coelingh K. Neutralization epitopes of F glycoprotein of respiratory syncytial virus: effect of mutation upon fusion function. *J Virol.* 1989;63:7:2941-2950.
- 3-Bruner TA, Fedorko DP. Opportunities for Rapid Viral Diagnosis. *Clin Microbi News.* 1993;15;9:65-68.
- 4-Riedel F, Oberdieck B, Streckert HJ, Philippou S, Krusat T, Marek W. Persistence of airway hyperresponsiveness and viral antigen following respiratory syncytial virus bronchiolitis in young guinea-pigs. *Eur Respir J.* 1997;10:639-645.
- 5-Hornsleth A, Klug B, Nir M, Johansen J, Hansen KS, Chritensen LS, Larsen LB. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and cytokine values in nasopharyngeal secretions. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1114-1121.
- 6-Tsutsumi H, Sone S, Takeuchi R, Osaki M, Chiba S. Systemic and local immune response of four cases with lower respiratory tract illness due to reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect* 1997;35:189-192.
- 7-Prober CG, Wang EEL Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: Still no answer. *Pediatrics.* 1997;99:472-475.
- 8-Black-Payne C. Bronchiolitis. En: Hilman BC. *Pediatric Respiratory Disease: diagnostic and treatment.* Philadelphia: WB Saunders, 1993;205-218.
- 9- Institute of Medicine Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development Prospects for immunising against respiratory syncytial virus. In: *New Vaccine Development Establishing Priorities.* Washington, DC: National Academy of Sciences Press; 1988;1:397-409.
- 10-Sistema de información microbiológico. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de las infecciones por virus respiratorio sincitial y gripe. Temporada 1996-1997. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1996;4:321.
- 11-Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gomez P, Fierro A, Muro JM, Jimenez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr.* 1997;46:143-147.
- 12-Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less 32 weeks gestation. *Pediatrics* 1991; 88:527-532.
- 13-Meissner HC, Welliver RC, Chartran SA, Fulton DR, Rodriguez WJ, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:1059-1068.
- 14-Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82:199-203.

- 15-PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalisation among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93-99.
- 16-Meissner HC, Groothuis JR. Immunoprophylaxis and the control of RSV Disease. *Pediatrics*. 1997;100:260-263.
- 17-Wang EE, Law BJ, Stephens D, et al. Pediatric investigators collaborative Network on Infections in Canada (Picnic) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212-219.
- 18-Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanical ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double - blind, randomized trial. *Crit Care Med*. 1994;22:566-572.
- 19-Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, Arrobio J, Meissner HC, Fulton DR, Welliver RC, Tristram DA, Siber GR, Prince GA, VanRaden M, Hemming VG, and the respiratory syncytial virus immune globulin study group. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *N Engl J Med*. 1993;329:1524-1530.
- 20-Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, Givner LB, Jennings TL, Top FH, Carling D, Connor E. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Medi-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:110-115.
- 21-The Impact-RSV Study Group. Polivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*;1998;102:531-537.
- 22-American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Disease and Committee on foetus and Newborn. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the Use of Polivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998;102:1211-1216.