

Epidemiología y prevención del virus respiratorio sincitial

R. Ortiz Movilla, B. Álvarez Fernández, L. Martínez Bernat, E. Iglesias González-Nicolás, M. Muro Brussi

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe (Servicio Madrileño de Salud. Área 10) Getafe. Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:627-40

Roberto Ortiz Movilla, rortizmovilla@telefonica.net

Resumen

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un patógeno respiratorio muy frecuente en lactantes y niños aunque puede dar lugar a una enfermedad respiratoria aguda a cualquier edad. Es la principal causa de hospitalización por enfermedad del tracto respiratorio en niños (bronquiolitis y neumonía) y un motivo de consulta muy frecuente en Atención Primaria. Prácticamente todos los niños han sido infectados por VRS a los 3 años de edad; requiere hospitalización aproximadamente un 1%, lo que produce un importante impacto en términos de morbilidad y coste sanitario. Los niños prematuros, los cardiopatas, los inmunodeficientes o los que tienen neumopatías graves subyacentes pueden sufrir una enfermedad por VRS mucho más grave y son susceptibles de prevención pasiva con la administración de anticuerpos monoclonales específicos (palivizumab).

En este artículo revisaremos la epidemiología del VRS en nuestro medio y se discutirán las medidas preventivas, los criterios de administración de palivizumab en los distintos grupos de riesgo, así como las futuras líneas de investigación en la prevención de las enfermedades por este patógeno.

Palabras clave: Virus respiratorio sincitial, Bronquiolitis, Profilaxis, Palivizumab.

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is a very frequent respiratory pathogen in toddlers and children, although it can cause acute respiratory disease at any age. It is the main cause for hospitalization due to respiratory illness in children (bronchiolitis and pneumonia) and a very common reason for consultation in Primary Health Care. Practically all children have been infected with RSV by the time they are three years old, having needed hospitalization 1% of the cases, which implies a very important impact in terms of morbidity and sanitary cost. Children with heart disease, immunodeficiencies, serious underlying lung disease or those who are premature are liable to suffer much more complicated infections by RSV and are therefore susceptible to receiving passive prevention with palivizumab (administration of specific monoclonal antibodies).

In this article we will review the epidemiology of RSV in our environment and discuss preventive measures, criteria for palivizumab administration amongst different risk groups and future investigation lines to prevent infection by this pathogen.

Key words: Respiratory syncytial virus, Bronchiolitis, Prophylaxis, Palivizumab.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

VRS. Clasificación y estructura

El VRS (originalmente llamado virus de la coriza del chimpancé, pues fue en estos animales donde se aisló primariamente) pertenece a la familia *Paramixoviridae*, es un virus ARN, grande y recubierto. Su genoma codifica diez proteínas, dos de ellas no estructurales y de función desconocida (NS-1 y NS-2). Existen dos glicoproteínas de cubierta principales, fundamentales para la patogénesis y la inmunidad del virus. Éstas son la proteína F, o de fusión, implicada en la fusión de las membranas celular y viral, y que es la proteína "diana" de los anticuerpos monoclonales específicos (palivizumab), y la proteína G, responsable de la unión específica del virus a los receptores de membrana celulares, y que determina, según diferencias en su conformación, la existencia de dos cepas principales del virus: A y B. Cada una de estas cepas principales se divide en genotipos (al menos 5 para la cepa A con 22 subtipos y 4 para la cepa B con 6 subtipos), uno o dos de los cuales circulará de manera predominante cada año y será desplazado por otro subtipo al año siguiente. Este desplazamiento de cepas permite luchar al virus contra la inmunidad natural mediante el cambio de cepa predominante en cada estación infectiva. Existen dudas acerca de las diferencias en la virulencia entre las distintas cepas del

VRS. Algunos estudios no han demostrado diferencia en la gravedad, mientras que otros atribuyen una mayor gravedad a las infecciones causadas por cepas A¹.

Patogénesis

Los seres humanos son la única fuente de infección por VRS, y la transmisión se produce por inoculación directa de las secreciones contagiosas a través de las manos o fómites contaminados o por vía aérea (aerosoles de partículas grandes que se transmiten a través del epitelio nasal, conjuntival o, más raramente, orofaríngeo). El virus sobrevive durante horas en las superficies expuestas, y durante al menos media hora en las manos. La contagiosidad es alta; es frecuente la extensión entre los convivientes en el hogar, la guardería, los hospitales y otros centros semicerrados. El período de eliminación de virus es de tres a ocho días en niños mayores y adultos, pero en los prematuros y niños muy pequeños puede llegar a ser de tres a cuatro semanas. Tiene un período de incubación de dos a ocho días (media de cuatro a seis días)¹.

El VRS afecta a personas de todas las edades y causa cuadros respiratorios diversos, desde bronquiolitis en lactantes a cuadros catarrales en niños y adultos. Cuando hay afectación del tracto respiratorio inferior, tras el período de incuba-

ción el VRS se replica en el epitelio de la nasofaringe y accede a las vías respiratorias bajas de uno a tres días después, donde pone en marcha la liberación de mediadores no específicos como citoquinas y quemoquinas que participan en la respuesta inflamatoria mediada por granulocitos, monocitos y células *natural-killer*. Es de especial interés la activación de los linfocitos T-helper (Th-2) con la activación de distintas interleuquinas (Il-4, Il-5, Il-6, Il-13) que se sabe que promueven la producción de IgE y la eosinofilia, con liberación a su vez de otros mediadores de la inflamación como histamina, quininas y leucotrienos de forma muy similar a lo que ocurre en pacientes asmáticos. Esta activación inmune se ha postulado como un mecanismo que podría explicar las similitudes clínicas entre la bronquiolitis y el asma, y el posible papel de este virus en la génesis de la enfermedad asmática en ciertos niños. Se sabe que un 40-50% de los niños hospitalizados por bronquiolitis tiene episodios recurrentes de sibilantes en los primeros años de vida. Sin embargo, esta recurrencia tiende a disminuir con el paso del tiempo y no se acompaña de una mayor posibilidad de sensibilización alérgica extrínseca. En esta hipótesis, un estímulo repetido de estos linfocitos Th-2 debido a la presencia de infecciones respiratorias bajas de repetición en la in-

fancia temprana producidas por el VRS u otros virus conduciría a un déficit de función pulmonar debido a la inflamación persistente de la vía aérea en fases críticas del desarrollo y crecimiento pulmonar, déficit que se mantendría hasta la edad adulta con presencia de hiperreactividad bronquial y fenómenos asmáticos. Sin embargo, se necesitan más estudios que clarifiquen este punto y verifiquen si esta estimulación inmune constante puede explicar la inflamación persistente y recurrente de los niños asmáticos y por qué unos desarrollarán la enfermedad de forma crónica y otros no^{2,3}.

En la bronquiolitis aguda la suma de la afectación viral y la respuesta inmune del huésped producirá inflamación y necrosis del epitelio de las vías aéreas distales, con edema, aumento de secreción de mocos y detritus intraluminales y llevará a una obstrucción del flujo a ese nivel. El resultado son los hallazgos clínicos bien conocidos de hiperinsuflación, atelectasia y sibilantes. Siguiendo la definición clásica de McConnochie (1983)⁴ los criterios diagnósticos de esta enfermedad son:

- Disnea espiratoria de comienzo agudo.
- Edad inferior a 24 meses.
- Signos previos de enfermedad respiratoria viral (fiebre, tos, estornudos, rinitis, etc.).

- Primer episodio.
- Con o sin signos de distrés respiratorio, neumonía o atopia.

Se evidencia recuperación histológica en los primeros días desde el inicio del cuadro clínico, pero las células epiteliales ciliadas no aparecen de nuevo y son completamente funcionantes antes de las dos semanas desde la aparición de los síntomas. La recuperación completa requiere de cuatro a ocho semanas, lo que se correlaciona con los hallazgos clínicos habituales de tos prolongada, sibilantes y función pulmonar alterada.

Epidemiología

En los climas templados se producen epidemias anuales por VRS principalmente en un periodo de unas 22 semanas de noviembre a mayo; el pico de máxima actividad se produce en los meses de diciembre, enero y febrero. La importancia del VRS en la edad pediátrica radica en ser el causante de la mayoría de las bronquiolitis y neumonías de los niños por debajo de los dos años de vida. Se calcula que un 11-19% de los lactantes padecerá bronquiolitis en su primer año de vida y es necesaria la hospitalización de aproximadamente el 1%. La mortalidad es menor del 1%, aunque en grupos de riesgo se puede acercar al 3%. En los EE.UU. el VRS es el responsable de la mayoría de

hospitalizaciones en niños menores de 1 año, con más de 120.000 ingresos anuales². Es el patógeno que causa la mayoría de las hospitalizaciones por bronquiolitis (50-90%), entre un 5 y un 40% (según distintos autores) de las hospitalizaciones por neumonía y alrededor de un 25% de los ingresos por traqueobronquitis¹. Los gastos derivados de estos ingresos son enormes; se calculó un coste aproximado en la década de los ochenta del siglo pasado de 300 millones de dólares por año. En Canadá se estima que los costes por hospitalización anuales rondan los 18 millones de dólares^{1,2,5,6}.

En nuestro medio se han realizado estudios clinicoepidemiológicos para conocer la incidencia de la enfermedad mediada por VRS y se estima que el virus origina entre 15.000 y 20.000 visitas anuales a las urgencias pediátricas, de 7.000 a 14.000 ingresos hospitalarios y de 70 a 250 muertes/año⁷. Hay que considerar que las enfermedades por VRS no son de declaración obligatoria, y que en la mayoría de los estudios los porcentajes de detección viral descritos se sitúan alrededor del 35-45%, por lo que la verdadera incidencia probablemente esté infravalorada. Aun así, la mayoría de los autores coincide en señalar el VRS como el principal causante de enfermedad respiratoria de vías inferiores en niños hos-

pitalizados, con algunas características epidemiológicas interesantes que lo diferencian de otros patógenos: es la principal causa de bronquiolitis, suele afectar a niños de menor edad que otros virus respiratorios y, en comparación con éstos, causa hospitalizaciones más prolongadas con mayor afectación clínica estimada en el momento del ingreso⁸.

Diversos trabajos han estudiado la frecuencia de reinfección por VRS en niños pequeños que habían adquirido la infección en el primer año, con tasas que varían desde el 75-83% en el segundo año de vida, hasta el 46-65% en el tercer año. En adultos estas tasas se aproximan al 20%. Esto indica que la inmunidad adquirida es incompleta y poco duradera. Esta inmunidad está mediada por mecanismos humorales y celulares. Aunque el nivel de los anticuerpos séricos no es predictivo del riesgo de infección o gravedad de la enfermedad, los anticuerpos específicos, en especial aquellos contra las proteínas F y G (subclase IgG1), parecen tener un efecto protector. Los mecanismos de inmunidad celulares son más importantes para la recuperación y el aclaramiento viral. El hecho de que pacientes inmunocomprometidos tengan una enfermedad más grave y prolongada indica la importancia de los linfocitos T CD4 y CD8 en el control de la infección¹.

Se ha destacado anteriormente que este virus puede producir infecciones más graves o incluso mortales en niños pertenecientes a distintos grupos de riesgo: prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, niños con cardiopatías hemodinámicamente significativas, inmunodeficientes o con neopatasías subyacentes graves (enfermedad pulmonar crónica, fibrosis quística, etc.). Estos niños sólo constituyen una pequeña proporción de los que resultan más afectados por la infección por VRS, entre un 10 y un 15% del total. Para intentar delimitar aún más a aquellos niños con un mayor riesgo de contraer la infección y que se beneficiarían en mayor medida de la profilaxis pasiva, se han identificado otros factores de riesgo que se asocian con mayor probabilidad de contagio y predisposición a tener una infección grave. Entre ellos destacan, con distinto rango de importancia, el sexo masculino, la edad menor de 6 meses (especialmente menor de 6 semanas), el nacimiento durante la epidemia anual, la convivencia con otros niños pequeños, el hacinamiento, la asistencia a guardería, la exposición al humo de tabaco y la lactancia artificial. En el estudio FLIP (Risk Factors Linked to RSV Infection requiring hospitalization in Premature infants) realizado en España durante la es-

tación epidemiológica de 2003, se analizaron 186 casos y 387 controles para estudiar la influencia de diversos factores de riesgo en la hospitalización de niños prematuros; se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad en el inicio de la estación (menores de 10 semanas de vida), la lactancia materna menor de dos meses, la presencia de hermanos en edad de escolar, la existencia de más de cuatro residentes en la vivienda (descontando al niño y a los hermanos en edad escolar) y la presencia de historia familiar de sibilancias⁹. En este estudio no se identificó como factor de riesgo con diferencia estadísticamente significativa la asistencia a la guardería, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra, con un escaso número de niños asistentes a guarderías en los dos subgrupos estudiados. Tampoco se pudo demostrar que la exposición al humo del tabaco (causa conocida de mayor incidencia y gravedad en las infecciones de vías respiratorias bajas) fuera un factor de riesgo para la hospitalización de estos niños prematuros, probablemente por el descenso en la exposición al humo dentro del hogar en los niños estudiados (de un 52% en el año 2000 a un 30% en el periodo analizado) aunque este hecho debería estudiarse más detenidamente.

Profilaxis

Todas las guías actuales que analizan la prevención de las enfermedades por VRS hacen hincapié en las medidas higiénicas como aspecto crucial para la disminución de la transmisión de este patógeno, sobre todo, en niños de alto riesgo. Estas medidas han de ser previas y prioritarias a la administración farmacológica de la inmunoprofilaxis. Se debe concienciar a los padres y los cuidadores para evitar la exposición de estos niños al humo de tabaco o entornos contagiosos (guarderías, grandes almacenes, aglomeraciones...). Además, el lavado de manos es fundamental, tanto en el domicilio de los niños como en guarderías, especialmente durante períodos epidémicos o cuando exista contacto con otros pacientes afectados de infecciones respiratorias. Otras medidas como el lavado de juguetes, la evitación del contacto con hermanos mayores que asistan a guardería y la utilización de pañuelos desechables son de interés para evitar la infección^{10,11}.

En el medio hospitalario la puesta en marcha de planes de concienciación de los profesionales sanitarios sobre los riesgos y las medidas higiénicas tiene un impacto importante en el control de la infección nosocomial. Algunas de estas medidas son el diagnóstico precoz de la

infección, la utilización de batas y mascarilla, el reagrupamiento de pacientes y cuidadores, la limitación de visitas externas y de toda actividad programada y, sobre todo, el lavado de manos¹¹.

Además de estas medidas higiénicas analizaremos otras estrategias farmacológicas para el control de la infección en los niños de riesgo, como son la inmunoglobulina intravenosa hiperinmune (RSV-IGIV), los anticuerpos monoclonales (palivizumab) y la vacunación.

Inmunoglobulina intravenosa hiperinmune (RSV-IGIV)

Es una inmunoglobulina hiperinmune policlonal preparada de donantes seleccionados por sus altos títulos de anticuerpos frente al VRS. Fue el primer medicamento aprobado para la prevención de la infección por VRS en niños menores de 24 meses de edad gestacional con enfermedad pulmonar crónica o nacidos antes de las 35 semanas de gestación. Su utilización redujo la incidencia y la duración de la hospitalización debida al VRS en estos niños. Sin embargo, en niños cardiopatas no se observó este descenso en la hospitalización y se produjo un incremento en los episodios cianóticos y de la mortalidad en los que tenían una cardiopatía cianótica y cortocircuito derecha-izquierda, probablemente debido a la so-

brecarga de volumen durante su administración. Este hecho, junto con la necesidad de un acceso intravenoso para administrar la infusión durante cuatro horas de manera mensual, la interferencia con la administración de vacunas de virus vivos y la posibilidad teórica de transmisión de enfermedades infecciosas, hace desaconsejable su uso. Un efecto residual de la IGIV fue la reducción de los ingresos debidos a infecciones respiratorias por otros virus, debido a la presencia de anticuerpos frente a estos virus en la preparación, aunque sin poder titularse su verdadera concentración y con variabilidad de ésta de lote a lote de IGIV. En la actualidad su uso ha sido desplazado por el palivizumab^{2,10}.

Palivizumab

Descripción. Indicaciones

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido a un epítipo en el espacio antigénico A de la proteína de fusión del VRS. Tiene una actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente al subtipo A y las cepas B del virus. Se prepara por la técnica del ADN recombinante con un anticuerpo monoclonal murino.

Está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto res-

piratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de 6 meses de edad en el inicio de la estación VRS, en niños menores de 2 años que hayan requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos seis meses y en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. El gran número de recién nacidos a los que se tendría que administrar si siguiéramos estos criterios ha hecho que se hayan delimitado aún más sus indicaciones, como veremos más adelante.

Administración. Seguridad

Se administra en una dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular durante los periodos previstos de riesgo de infección por VRS y su administración no interfiere con la vacunación infantil. La administración es mensual, se inicia a finales de octubre-primeros de noviembre, con un máximo de cinco dosis y no debe interrumpirse aunque el niño desarrolle una infección por VRS; se reanuda el calendario de administración una vez que se haya recuperado de ésta. Los niños de riesgo hospitalizados deberían recibir una dosis de palivizumab 48-72 horas previa al alta si ésta se produce durante la estación

VRS, y después cada 30 días hasta el final de ésta. Se debe utilizar con precaución en pacientes con trombocitopenia o cualquier otro problema de coagulación al ser administrado por vía intramuscular, y puede producir reacciones locales y generales, leves y poco frecuentes similares a las encontradas con placebo. También se han descrito reacciones graves de hipersensibilidad tras la dosis inicial o las siguientes, con una frecuencia de 1/100.000 niños tratados. En noviembre de 2002, a raíz de la publicación por la FDA de los resultados de efectos adversos por fármacos en niños menores de 2 años en los que el palivizumab era el fármaco más frecuentemente comunicado en relación con acontecimientos graves o fatales (705 comunicaciones, 30% del total)¹², la Agencia Española del Medicamento emitió una nota informativa en la que tras la evaluación de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos se puntualizaba que la administración del palivizumab era segura, no habiéndose encontrado una mayor tasa de mortalidad en niños tratados con palivizumab que superara a la encontrada en niños no tratados con condiciones basales similares. El Sistema Español de Farmacovigilancia sólo ha recibido una sospecha de reacción adversa asociada con palivizumab consistente en un cuadro alérgico^{10,13}.

Eficacia. Indicaciones

Se han llevado a cabo dos ensayos clínicos con palivizumab: en niños con antecedentes de prematuridad, el estudio IMPACT, y otro en lactantes con cardiopatía congénita^{14,15}.

En el estudio IMPACT se incluyó a 1.502 niños en un ensayo multicéntrico con asignación aleatoria doble ciego, con una población constituida por:

- Niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar (DBP) y tratamiento médico continuado en los seis meses previos a la epidemia.
- Niños prematuros con 35 o menos semanas de gestación y menos de 6 meses en el comienzo del periodo epidémico.

Se observó una reducción absoluta del riesgo del 5,8% (el 10,6% en el grupo placebo frente al 4,8% en el grupo con profilaxis). La reducción del riesgo fue mayor en los niños prematuros sin DBP. Asimismo, se observó una disminución en los días de hospitalización por infección VRS, en la necesidad de suplementos de oxígeno y de ingreso en la UCI. No se observaron diferencias en los días de estancia en la UCI, la necesidad de ventilación mecánica, la mortalidad o la incidencia de otitis media. Tampoco hubo efectos adversos de importancia ni diferencias entre grupos¹⁴.

En otro estudio internacional multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado por placebo se evaluó la efectividad del palivizumab en lactantes con cardiopatía congénita; se incluyó a 1.287 niños menores de 2 años entre 1998 y 2002. Se observó una reducción absoluta del riesgo de ingreso del 4,4% (9,7% en el grupo placebo frente a 5,3% del grupo con palivizumab). La reducción relativa del riesgo de ingreso hospitalario fue del 45% globalmente. También disminuyeron los días de hospitalización y la necesidad de suplementos de oxígeno. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de ingresos en la UCI, los días en la UCI o la necesidad de ventilación mecánica. Los efectos adversos fueron similares en el grupo tratado y en el control¹⁵.

Se han llevado a cabo estudios tras la comercialización, algunos de ellos en España, que han demostrado unas frecuencias de hospitalización por VRS similares a las descritas en los ensayos clínicos entre los niños prematuros que recibieron inmunoprofilaxis, con un descenso significativo de los ingresos por VRS en prematuros tratados con o sin enfermedad pulmonar crónica¹⁶⁻¹⁸.

Por otro lado, debemos ser cautos con estos resultados, pues una vez revisados los ensayos clínicos y teniendo en cuenta

que no hay datos contundentes de eficacia en la prevención de mortalidad o morbilidad, que el ingreso hospitalario no es siempre indicador de gravedad y que el coste de la medicación es elevado (no habiéndose objetivado de forma clara un ahorro significativo de costes sanitarios debido al precio de ésta y a la considerable variación en tasas de ingreso en los diferentes grupos de riesgo), todas las guías elaboradas hasta ahora proponen algún tipo de restricción a las indicaciones de este producto. Así, existen diferencias sustanciales entre las recomendaciones de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología¹¹, la Academia Americana de Pediatría¹⁹ y otras instituciones como la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid¹³, como veremos a continuación.

Academia Americana de Pediatría (AAP)

La AAP, a través del Comité de Enfermedades Infecciosas, ha publicado en el Red Book del año 2006 las siguientes recomendaciones para la profilaxis con palivizumab¹⁹:

- Niños menores de dos años de edad con enfermedad pulmonar crónica (EPC) que hayan recibido tratamiento médico (oxígeno suplementario,

broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los seis meses previos al inicio de la estación VRS.

- Niños menores de dos años con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (hipertensión pulmonar, cardiopatía cianósante no corregida e insuficiencia cardíaca).
- Lactantes nacidos con una edad gestacional menor o igual a 28 semanas que tengan una edad cronológica (EC) menor de 1 año en el inicio de la estación VRS.
- Lactantes entre las 29 y las 32 semanas que tengan una edad cronológica menor de 6 meses en el inicio de la estación VRS.
- En los recién nacidos entre las 32 y las 35 semanas de edad gestacional la decisión de administrar la profilaxis ha de reservarse a los niños con un gran riesgo de infección grave y que son menores de seis meses en el inicio de la estación VRS. Así, se administrará si hay dos o más factores de riesgo de entre los siguientes: asistencia a guardería, hermanos en edad escolar, exposición a contaminantes ambientales, anomalías congénitas de las vías aéreas o enfermedades neuromusculares.

Sociedad Española de Neonatología (SEN)

De forma similar a la AAP, la SEN considera que la administración del palivizumab es muy recomendable en⁷:

- Recién nacidos menores de 2 años con EPC que hayan requerido tratamiento médico en los seis meses previos al inicio de la temporada VRS.
- Niños menores de 2 años afectados de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (hipertensión pulmonar, cardiopatía cianósica no corregida e insuficiencia cardíaca).
- Niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos que tengan 12 o menos meses de edad en el inicio de la estación del VRS o dados de alta durante ésta.
- Niños prematuros nacidos entre las 29+0 y 32+0 semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad en el inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante ésta.

Asimismo, aconseja administrar la inmunoprofilaxis de forma recomendable a:

- Niños prematuros nacidos entre las 32+1 y las 35+0 semanas de gestación y menores de 6 meses en el comienzo de la estación o

dados de alta durante ésta, que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo: edad cronológica < 10 semanas en el comienzo de la estación, ausencia de lactancia materna o duración inferior a los dos meses (por indicación médica), tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años), asistencia a guardería, antecedentes familiares de sibilantes, condiciones de hacinamiento en el hogar (cuatro o más personas adultas), malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular.

La recomendación para este grupo de prematuros dependerá de los recursos económicos disponibles, ya que la profilaxis puede tener un mayor coste que el propio ingreso.

Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

En el año 2004, en nuestro medio, la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid publicó las siguientes recomendaciones de administración de la inmunoprofilaxis, basadas en todas las consideraciones previas, una guía que es más restrictiva que las dos anteriores al intentar conjugar estrechamente el beneficio de la inmunoprofilaxis en los

niños con mayor riesgo con el coste de ésta. Según estas recomendaciones se beneficiarían de la profilaxis los siguientes grupos¹³:

- Lactantes con EPC menores de dos años de edad en el inicio de la estación VRS que hayan requerido tratamiento médico (oxígeno, broncodilatadores, corticoides...) en los últimos seis meses.
- Niños menores de 2 años con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (hipertensión pulmonar, cardiopatía cianósante no corregida e insuficiencia cardíaca).
- Lactantes nacidos con una EG < 28 semanas que tengan edad cronológica (EC) < 6 meses al inicio de la estación VRS (nacidos después del 1 mayo).
- Lactantes nacidos de EG 29-32 semanas dados de alta durante la primera mitad del período VRS (noviembre, diciembre, enero).

Dada la disparidad de criterios existentes, lo que no conviene olvidar es que la decisión de iniciar el tratamiento ha de ser individualizada, que el coste de la medicación es elevado y que es necesario insistir en las recomendaciones higiénicas y los consejos preventivos a la familia.

Vacunación

En los años sesenta se hicieron estudios con una vacuna VRS de virus inactivados con formalina que fracasaron de forma estrepitosa¹. Los niños inmunizados con esta vacuna tenían una tasa de hospitalización mucho mayor que los no inmunizados (80% frente al 5%) y tenían una enfermedad mucho más grave. La clave fueron las alteraciones en la respuesta inmune tras la administración de esta vacuna, ya que los vacunados tenían menos anticuerpos específicos en las vías respiratorias y sus anticuerpos séricos no tenían una correcta actividad de fusión e inactivación, ya que la formalina había modificado los epitopos de las glicoproteínas G y F. Posteriormente, se han hecho estudios con vacunas de virus atenuados, vacunas que han mostrado su efectividad en adultos, pero no en niños, debido a alteraciones en la atenuación, virulencia o estabilidad de éstas. Los actuales esfuerzos de la investigación se basan en intentar explorar vacunas de ingeniería genética que contengan subunidades de las proteínas F o G, o cepas con mutaciones en sus genomas que produzcan gérmenes con virulencia atenuada.

Conclusión

El VRS es el principal patógeno respiratorio en los niños de corta edad, causan-

te de un alto número de hospitalizaciones en nuestro país, fundamentalmente por bronquiolitis. En los grupos de alto riesgo (fundamentalmente prematuros o niños menores de dos años con cardiopatía hemodinámicamente significativa),

la decisión de iniciar la inmunoprofilaxis con palivizumab ha de ser individualizada y basada en criterios epidemiológicos y de coste-beneficio. Es fundamental reforzar las recomendaciones higiénicas y sanitarias y los consejos a la familia.

Bibliografía

1. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-29.
2. Chávez Bueno S, Mejías A, Jafri HS, Ramilo O. Respiratory syncytial virus: old challenges and new approaches. *Pediatr Ann*. 2005;34:62-8.
3. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJ. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:801-5.
4. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11-3.
5. Glezen WP, Geenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA*. 2000;283:499-505.
6. Langley JM, Wang EE, Law BJ, Stephens D, Boucher FD, Dobson S, et al. Economic evaluation of respiratory syncytial virus infection in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) Study. *J Pediatr*. 1997;131:113-7.
7. Carbonell Estrany X, Quero J, 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;52:372-4.
8. García García ML, Ordoñas Gabin M, Calvo Reya C, González Álvarez MI, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, y cols. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Pediatr (Barc)*. 2001;55:101-7.
9. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to RSV 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.
10. 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;112:1442-6.
11. Figueras J, Quero J, Doménech E, López Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, y cols. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:357-62.
12. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics*. 2002;110:e53.
13. Bustos G, De la Cruz J, Farfán FJ. Recomendaciones de inmunoprofilaxis del virus respi-

ratorio sincitial con palivizumab. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid; 2004.

14. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces a hospitalization from respiratory syncytial virus in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.

15. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top Jr. FH, et al. The 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.

16. Carbonell Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncy-

tial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:874-9.

17. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:512-8.

18. Pedraz C, Carbonell Estrany X, Figueras-Aloy X, Quero J, 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.

19. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27 ed. Elk Grove Village: AAP; 2006.

