Virus respiratorio sincitial, prevención y tratamiento

X. Carbonell-Estrany

El virus respiratorio sincitial (VRS)

El VRS es una causa frecuente de patología respiratoria a menudo grave y epidémica. Pertenece a la familia de los *Paramixovirus* y posee dos glucoproteínas de superficie, F y G, que son objetivos de los anticuerpos neutralizantes naturales. Existen dos cepas, A y B, cuyas diferencias se hacen antigénicamente patentes especialmente a nivel de la glucoproteína G. Por su parte, la glucoproteína 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 glucoproteína F van a unirse a una de las 3 regiones denominadas epítopos, A, B, C. De los 3 epítopos, el A y el C son los mejor conservados en todas las cepas de VRS.

Las técnicas directas de inmunofluorescencia o enzimoinmunoensayo (ELISA) han desplazado al cultivo en el diagnóstico de la enfermedad y su positividad implica asociación etiológica con el VRS.

Bronquiolitis

El VRS es el agente ocasional de un 60-90 % de bronquiolitis, con una distribución estacional en nuestro país de diciembre a marzo-abril. La infección en los casos graves, 40% de primoinfecciones, provoca la obstrucción del bronquiolo simulando la clínica del asma, con imágenes radiológicas de atelectasias alternando con zonas de atrapamiento de aire. La infección por VRS posiblemente sea un factor importante en el desarrollo ulterior de hiperreactividad bronquial e hipersensibilidad a los alergenos comunes durante los siguientes 2 años de la infección. Se describe el subtipo A como el más prevalente y capaz de provocar infecciones más graves. La inmunidad no es permanente, pudiendo aparecer reinfecciones.

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. Es uno de los factores más determinantes en el incremento del censo de los hospitales durante los meses de invierno. Globalmente, un 2-3% de la población de menos de 2 años será hospitalizada con una mortalidad de 1%. En España, la población estimada de menos de 2 años es de 730.000 niños, por lo que el VRS puede ocasionar unos 7.000-14.000 ingresos hospitalarios/año, cifra superior a la notificada por el Centro Nacional de Virología, que constata un altísimo grado de infranotificación. El numero de éxitus por VRS oscilará entre 70-250 niños / año.

Población de riesgo

Con más posibilidades de contagio y gravedad en su clínica, está compuesta por:

Exprematuros

Por la inmadurez de sus vías aéreas, y la ausencia o disminución de los anticuerpos maternos. Existe una mayor probabilidad de infección cuando son dados de alta entre septiembre y diciembre, así como cuando están expuestos al tabaco, familias muy pobladas, viviendas con menos de 19 m^2 por persona o numerosos hermanos en edad escolar.

Enfermedad pulmonar crónica (EPC), fibrosis quística

El riesgo de infección es especialmente elevada en los que requieren tratamiento 6 meses antes del periodo invernal incluso con edades superiores al año.

La frecuencia de rehospitalización por el VRS en exprematuros o en enfermos con EPC se sitúa entre 8,6%-21,7%. La mortalidad de los ingresados es mucho más alta que en la población general, cifrándose en un 5%. Las discrepancia de los datos existentes en la literatura ha impulsado que se realizaran en España dos estudios (IRIS) epidemiológicos multicéntricos prospectivos, en prematuros de menos de 33 semanas de edad gestacional, durante los años 1998/1999 y 1999/2000. Se obtuvieron los datos de 14 y 26 unidades neonatales distribuidas a lo largo de la geografía española, con una cohorte de más de 100.000 nacimientos anuales y una muestra de 584 y 999 niños prematuros, respectivamente. La tasa de rehospitalización por VRS en prematuros menores de 33 semanas de gestación fue 13,4% en la estación 1998/1999 y 13,1% en la estación 1999/2000, con una tasa de ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales del 25% y 18% y una media de 8 días de estancia hospitalaria.

Cardiopatías

Sometidos a cirugía cardiaca durante la estación prevalente de infección por VRS o los de menos de un año con lesiones tributarias a reparación quirúrgica y que todavía no se ha efectuado.

Inmunodeprimidos

Enfermos receptores de quimioterapia o trasplantados de médula ósea son más susceptibles al VRS, alargándose el periodo de portador del virus y potenciándose la transmisión nosocomial.

Tratamiento

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección por VRS. La ribavirina es cuestionada. La terapia utilizada es sólo sintomática.

Posibilidades de prevención

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

Medidas de prevención de los factores de riesgo, aislamiento y control

Fundamentales en la prevención de la infección en la población de riesgo y en el control de las infecciones nosocomiales.

Inmunoprofilaxis

Activa

Hasta el momento actual han fracasado todos los intentos de obtener una vacuna contra el

VRS. La necesidad de vacunar casi en el periodo neonatal con el sistema inmune inmaduro, la presencia de anticuerpos maternos, la existencia de varios serotipos y la inmunidad natural no permanente hacen muy difícil que se pueda disponer de ella en un futuro próximo.

Pasiva

Los anticuerpos séricos efectivos para impedir o atenuar la enfermedad deben alcanzar niveles entre 1:200 y 1:400. La administración intravenosa de gammaglobulina estándar no logra nunca títulos superiores a 1:90, descartándandose su utilidad. Existen dos formas de inmunoprofilaxis pasiva con capacidad preventiva evidente:

Gammaglobulina hiperinmune policlonal

La administración por vía i.v. de dosis alta de gammaglobulina hiperinmune (respigam) (750 mg/kg) mostró en dos estudios una reducción de 63% y 41% en la hospitalización, así como 63% y 53% de disminución de los días de estancia hospitalaria.

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

Anticuerpos monoclonales

Mediante ingeniería genética se ha creado un anticuerpo monoclonal (palivizumab) contra el epítopo A de la glucoproteína F del VRS. Las ventajas en relación con la gammaglobulina hiperinmune pueden resumirse en: menor inmunogenicidad, vida media parecida, no derivar de productos de sangre humana, incremento de la potencia y posibilidad de uso intramuscular.

Los estudios fases I y II demostraron que los niveles séricos de 40 μg/ml eran óptimos para reducir la replicación del virus, y la repetición mensual de dosis de 15 mg/kg intravenosa mantenía niveles superiores a 40 μg/ml. La eficacia del palivizumab demostrada en el estudio IMPACT se ha visto corraborada tras 2 años de libre comercialización y así en:

— Prematuros con enfermedad pulmonar crónica (EPC): los estudios realizados en Estados Unidos, Canadá, Holanda y Francia, que incluyen un total de 2.864 niños, muestran unas tasas de rehospitalización en los niños tratados con palivizumab que varían entre el 3,4% y el 7,9%, con una media del 5,6%.

— Prematuros entre 29 y 32 semanas de edad gestacional sin EPC: estudios en 2.767 niños con profilaxis muestran una tasa de ingresos entre el 0,8% y el 2,3%, con una media del 2,0%.

— Prematuros entre 33 y 35 semanas de gestación sin EPC: en un total de 2.706 prematuros con profilaxis, las tasas de reingresos oscilan entre el 1,3% y el 2,0%, con una media del 1,5%.

Tras la publicación de las guías para la prevención del VRS por la Academia Americana de Pediatría, la Sociedad Española de Neonatología establece unas recomendaciones que contemplan una serie de medidas higiénicas y normas para la administración de palivizumab:

Medidas higiénicas para los niños nacidos prematuramente

Todas las unidades neonatales deben explicar a los padres de niños prematuros durante su

estancia en la unidad y en el momento del alta las medidas preventivas que deben tomarse :

— Evitar entornos contagiosos (p. ej., guarderías).

— Insistir en el lavado de manos, sobre todo durante los periodos epidémicos.

— Evitar que el niño esté expuesto al humo del tabaco.

Administración de palivizumab

De acuerdo con los datos epidemiológicos disponibles y buscando un uso racional del producto se considera:

Muy recomendable

En niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica (O_2 a la 36 semana) que han requerido tratamiento en los meses anteriores al inicio de la estación del VRS.

En niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin EPC, que tengan menos de 12 meses al inicio de la estación del VRS.

Recomendable

En niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin EPC, que tengan 6 meses o menos de edad al inicio de la estación del VRS.

Valorable

En los prematuros nacidos entre las 33 y 35 semanas de gestación que tengan 6 meses o menos de edad al inicio de la estación, la decisión será individualizada según los factores de riesgo presentes: hermanos en edad escolar, ventilación asistida en el periodo neonatal, alergia familiar, tabaquismo pasivo. Debido a el gran tamaño de la población y el coste del fármaco, hacen que de momento no se considera su recomendación rutinaria.

La profilaxis debe empezarse unas semanas antes del inicio de la estación de VRS, fecha que se debe establecer en cada comunidad. La dosis es de 15 mg/kg, i.m. cada 30±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. Es importante recordar que a los candidatos de profilaxis en la estación del VRS, debe administrarse el palivizumab una semana antes del alta hospitalaria.

La aparición de infecciones nosocomiales debe poner rápidamente en marcha todo el programa de control de transmisión y aislamiento de enfermos como medida fundamental. No se tienen datos precisos en estos casos sobre el uso de palivizumab, aunque puede considerarse la profilaxis de los susceptibles cuando existan tres o más niños afectados en una unidad neonatal.

Existen muy pocos análisis coste-beneficio para el tratamiento con gammaglobulina hiperinmune y no hay publicaciones revisadas con garantías del palivizumab. 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.

Bibliografía

1. 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.

2. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study: IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:592-7.

3. Carbonell-Estrany X, Quero J and IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants younger born during two consecutive seasons. Pediatri Infect Dis J 2001; 20:874-879.

4. Carbonell-Estrany X, Quero J y 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; 52:372-374.

5. Cohen A, Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab for preventing serious RSV disease. J Resp Dis for Pediatr 2000; 2(4) suppl: 30-32.

6. 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.

7. Hudak M, Chartrand S, and the Synagis Outcomes Registry. Synagis (Palivizumab) prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) infection-patient demographics and preliminary results from the 2000-2001 Synagis Outcomes Registry.

8. Meissner HC, Welliver RC, Chartran SA, Law BJ, Weisman LE, Dorkin HL, Rodriguez WJ. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. Pediatr Infect Dis J 1999;18:223-231.

9. Oh P, Lanctot K, Yoon A. Prophylaxis for Respiratory syncytial virus in Canada: outcomes and utilization with palivizumab during the 1999-2000 season. Pediatr. Infect Dis J (in press, disponible en:http:\www.ersnet.org).

10. PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants an infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. Pediatrics. 1997;99:93-99.

11. Riedel F, Oberdieck B, Streckert HJ, Philippou S, Krusat T, Marek W. Persistence of airway hyperresponsiviness and viral antigen following respiratory syncytial virus bronchiolitis in young guinea-pigs. Eur Respir J 1997;10:639-645.

12. Sorrentino M, Powers T, and the Palivizumab Outcomes Study Group. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1068-1071.

13. Synagis Study Group – France. Prophylaxis for Respiratory syncytial virus. Pediatric Pulmunology (in press, disponible en http://www.ersnet.org).

14. 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;102:531-537.

15. Van Kan, C, Eenhorn P, Zweens M, Woltil HA, Baarsma R. Palivizumab surveillance: an evaluation of the RSV-related hospitalizations of high-risk children after palivizumab prophylaxis in the Netherlands during the 1999-2000 season. J Perinat Med 2001;29 supl 1:323-324.

16. 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.