

Virus respiratorio sincitial en neonatología

DRES. JOHN ALDAO¹, MÓNICA LATTOF², CRISTINA HERNÁNDEZ³, ISABEL CUÑA⁴

Resumen

La infección respiratoria aguda es una de las principales causas de morbimortalidad, no sólo en la etapa neonatal sino también en el lactante. Una de las prioridades de Salud Pública es actuar en la etapa de profilaxis para evitar muertes e ingresos hospitalarios, en especial al tercer nivel de asistencia, con un costo familiar, social y económico importante. Se describe la evolución de 22 recién nacidos que recibieron profilaxis para virus respiratorio sincitial con palivizumab (Sinagis®).

Palabras clave: VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO
ANTICUERPOS MONOCLONALES
RECIÉN NACIDO
PREMATURO

Summary

Acute respiratory infection is one of the main causes of morbidity and mortality not only for the newborn, but also for the infants. It is one of authorities' priorities to act in the prophylaxis in the third care level due to the important social and economical cost. The evolution of 22 newborn who received prophylaxis for syncytial respiratory virus with palivizumab (Sinagis®) is described.

Key words: RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUSES
ANTIBODIES, MONOCLONAL
INFANT, NEWBORN
INFANT, PREMATURE

Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) es una de las primeras causas de morbimortalidad en el niño menor de dos años en nuestro país y a nivel mundial, constituyendo el motivo más importante de ingreso y reingreso a nivel hospitalario⁽¹⁻³⁾. Es la principal causa de ausentismo escolar y laboral en el adulto. Reconoce como etiología más frecuente a gérmenes de tipo viral, siendo en el lactante el virus respiratorio sincitial (VRS) el de mayor incidencia^(1,3). El VRS es un paramixovirus. Desde el punto de vista antigénico hay dos grupos virales bien definidos, llamados A y B, con una capacidad antigénica del 50% para el grupo A, una variabilidad en la secuencia de aminoácidos del 20% y una tasa de mutación del 0,25% anual para la proteína completa, lo que determina la posibilidad de circulación de cepas idénticas en distintas partes del mundo, dando lugar a que las epidemias sean esencialmente comunitarias⁽²⁾.

En lo inmunológico se sabe que no hay protección por anticuerpos maternos y que el hecho de padecer la enfermedad sólo da una protección incompleta. En la década de 1960 se realizó una vacunación con VRS inactivado con demostración de la producción de anticuerpos. Sin embargo estos lactantes enfrentados al VRS igual desarrollaron enfermedad y no fueron formas de presentación menos graves⁽²⁾.

Su distribución es mundial, produce epidemias estacionales en invierno y al inicio de la primavera, con regularidad prácticamente cronométrica todos los años, con una afectación del 50% de los lactantes y con 1% de internación en EE.UU. La transmisión es exclusivamente humana, se produce por las gotitas de secreciones por contacto directo o cercano a través de fomites. Puede persistir durante horas en superficies ambientales y du-

1. Prof. Adjunto del Dpto. de Neonatología CHPR.

2. Asistente del Dpto. de Neonatología CHPR.

3. Directora del Servicio de Neonatología del CHPR.

4. Aux. de Enfermería del Servicio de Recién Nacidos del CHPR.

Fecha recibido: 7 de julio de 2005.

Fecha aprobado: 17 de octubre de 2005.

rante 30 minutos o más en las manos. La eliminación dura entre tres y ocho días, aunque en lactantes pequeños puede durar hasta tres o cuatro semanas, con un período de incubación entre cuatro a seis días⁽¹⁻⁴⁾. La IRA por VRS es responsable cada año de 90.000 hospitalizaciones pediátricas y de 4.500 muertes en EE.UU. En España, el VRS es motivo de 15.000 a 20.000 consultas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones al año, variando el número de muertes de 70 a 250 por año⁽⁵⁾. En Uruguay, en el año 1999, ingresaron a UCIN 74 pacientes con IRA, de las cuales 41 (55%) fueron causadas por VRS. De ellos 5 (12%) tenían antecedentes de prematuridad. Si bien no hubo muertes en este grupo, fueron los que tuvieron internación más prolongada.

La metodología de estudio se basa en métodos rápidos que incluyen inmunofluorescencia e inmunoensayo enzimático, que detectan en forma directa el antígeno viral. La sensibilidad de estos ensayos en comparación con el cultivo es del 80 al 96%. Existen diferentes posibilidades en el mercado nacional, limitadas por su costo. El interés en el mismo es de carácter no sólo epidemiológico, también tiene fines profilácticos^(2,5).

La forma de presentación clínica es variable. Siempre existe el antecedente epidemiológico y luego del período de incubación el recién nacido comienza con rinitis serosa, fatiga, rechazo del alimento y/o apneas. Acompañan a esta signología elementos extra respiratorios, como vómitos reiterados y episodios de cambios de color con cianosis o palidez cutánea. La fiebre es un signo inconstante y muchas veces ausente en el recién nacido. En el examen clínico de estos recién nacidos, la entidad del síndrome de dificultad respiratoria es variable, en general presentan un síndrome canalicular obstructivo-exudativo que mejora con la vibración y aspiración. El patrón gasométrico característico es la acidosis respiratoria, siendo ésta la que determina con mucha frecuencia la conexión a asistencia ventilatoria mecánica. La evolución es hacia la agravación en los primeros tres días con posterior mejoría paulatina, si es que la enfermedad no le determina la muerte^(2,6).

Desde el punto de vista terapéutico, lo ideal es la profilaxis de la enfermedad. Gran porcentaje de estos niños requiere internación en salas generales, un número menor necesita asistencia ventilatoria mecánica en un CTI y algunos mueren o quedan con secuelas crónicas por daño pulmonar postviral^(3,5,7). La repercusión sobre la salud infantil y el grado de asistencia que ella requiere impone la puesta en marcha de mecanismos sumamente costosos para la sociedad y la salud nacional en particular, ya que los requerimientos de un nivel terciario, como asistencia ventilatoria mecánica, alimentación parenteral y uso de inotrópicos, eleva el costo asistencial en forma dramática.

Las medidas profilácticas se basan en:

- a) Medidas de precaución universal que incluyen las siguientes técnicas:
 - Lavado de manos estricto, ya sea que se usen guantes o no.
 - Uso de guantes, descartándolos en forma inmediata luego de su uso.
 - Respeto del área individual.
- b) Medidas basadas en la transmisión:
 - Transmisión por aire: se produce por las gotitas aéreas evaporadas que contienen microorganismos que se mantienen suspendidos en el aire por períodos cortos.
 - Existe también transmisión por aire a través del polvo que se mantienen por períodos prolongados. Esto no ocurre en el caso del VRS ya que es contenido en partículas grandes mayor a 10 micras que por ser pesadas caen rápidamente.

Las recomendaciones en este caso son:

- Aislamiento del paciente.
- Uso de máscara (tapaboca).
- Número suficiente de piletas para correcto lavado de manos.
- Ventilación con presión de aire negativa (no es necesario en caso de transmisión por gotitas)^(1,2).

c) Inmunoprofilaxis:

Se realiza con un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina IgG1 (palivizumab). Éste se une a la glucoproteína F del VRS. Fue aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos en junio de 1998, luego de un estudio realizado en dicho país, Canadá y Reino Unido en los años 1996 y 1997 con un total de niños de 1502 pacientes con los siguientes antecedentes:

- Prematuro menor de 35 semanas.
- Displasia broncopulmonar.

Se les administró 15 mg/kg intramuscular en forma mensual por cinco meses, iniciando la medicación en forma previa a los meses de mayor riesgo epidemiológico. Se comprobó la eficacia de palivizumab, reduciendo las hospitalizaciones en 55% de los casos y en 78% de los niños prematuros sin enfermedad pulmonar crónica. Los que requirieron internación, habiendo recibido palivizumab, presentaron proporcionalmente menor número de días de hospitalización, de oxigenoterapia y de afectación moderado o grave de la vía respiratoria inferior, con menor ingreso en CTI^(1,3,5,8). Por otra parte existe evidencia en la bibliografía internacional que la prevención con palivizumab reduciría la incidencia de hospitalización en recién nacidos con infección respiratoria y el tiempo de estadía hospitalaria de 121 días en

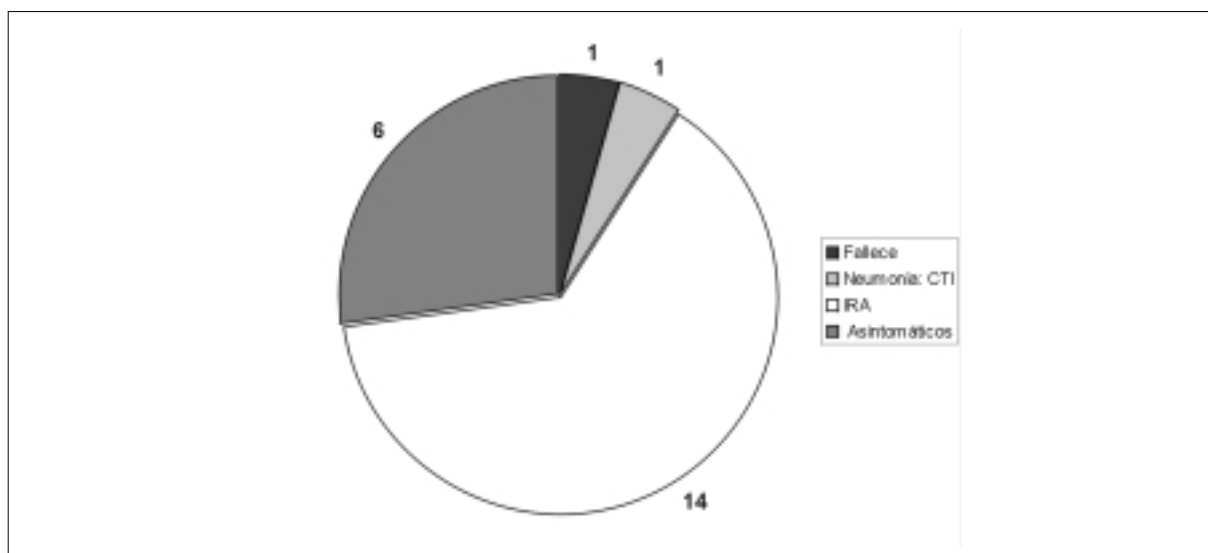


Figura 1. Evolución de los recién nacidos que recibieron palivizumab.

los placebos contra 57,4 de los que recibieron palivizumab ($p < 0,003$) y en los hospitalizados se observó mayor tiempo de requerimiento oxígeno⁽¹¹⁻¹³⁾.

Los incrementos de los costos con la administración de palivizumab usado como profiláctico fueron francamente menores que los gastos generados por la internación de estos recién nacidos con infección respiratoria, aun sin requerir asistencia ventilatoria mecánica^(14,15). En el año 1997 se realizó un estudio etiológico de las enfermedades respiratorias, unicéntrico prospectivo en menores de 24 meses en el CHPR, siendo el 64,4% de etiología viral y en su gran mayoría VRS, no se establecieron criterios de gravedad y ninguno había recibido palivizumab⁽¹⁰⁾.

Pacientes y método

Se realiza una descripción de una población de recién nacidos del Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, que recibió palivizumab (Sinagys®) por donación del laboratorio Abbott en frasco ampollas de 50 y 100 mg.

Se les administró palivizumab a 22 recién nacidos que se encontraban con alta prevista en los siguientes 15 a 20 días.

Criterios de inclusión

Se incluyeron:

- Recién nacidos prematuros, con menos de 32 semanas al nacer.
- Portadores de enfermedad pulmonar crónica.

Se definió enfermedad pulmonar crónica aquella

que presentaba dependencia de oxígeno luego de los 28 días de vida o más allá de las 36 semanas postconcepcional o aquellos que si bien no presentaban dependencia de oxígeno tenían radiología compatible con lesión pulmonar crónica.

Administración

Se realizó una dosis de 15 mg/kg intramuscular, administrada por personal de enfermería del Servicio de Recién nacidos.

Se realizaron tres dosis: una por mes desde junio a agosto de dicho año.

Seguimiento

Se efectuó seguimiento telefónico y por citación con control en dicho servicio por neonatólogos hasta el año de vida.

Población

De los 22 recién nacidos, 12 eran de sexo femenino y 10 de sexo masculino.

En relación a la edad gestacional la distribución fue la siguiente:

- 26 semanas: 2.
- 27 semanas: 2.
- 28 semanas: 4.
- 29 semanas: 2.
- 30 semanas: 4.
- 31 semanas: 4.
- 32 semanas: 2.
- Más de 32 semanas: 2.

En cuanto al peso al nacer:

- 500–750 g: 3.
- 751–1.000 g: 9.
- 1.001–1.250 g: 8.
- > 1.500 g: 2.

Es de destacar que uno de los recién nacidos presentó un peso al nacer de 610 g.

Resultados

De los 22 niños:

- 14 presentaron elementos de infección respiratoria aguda, no requiriendo internación en los nueve meses siguientes al alta.
- Uno ingresó a CTI por una neumonía grave a los nueve meses de vida (sin aislamiento de germen), logrando sobrevivir.
- Uno falleció en domicilio por muerte inesperada del lactante.
- Seis fueron asintomáticos (figura 1).

Conclusiones

- Si bien el número de pacientes que recibió palivizumab es pequeño, el comportamiento de la población analizada fue de baja morbimortalidad.
- Sigue siendo fundamental en las infecciones respiratorias la prevención a través de un riguroso lavado de manos, evitando la exposición de los recién nacidos a familiares y personal infectado.

Las recomendaciones actuales de la American Academy of Pediatrics son:

1. Niños menores de dos años con neumopatía crónica que requirieron el uso de medicación como: oxígeno, diuréticos y/o corticosteroides para su tratamiento en los seis meses previos al inicio de la epidemia de IRA por VRS.
2. Todo recién nacido con 32 semanas o menos al nacer, aunque no presente enfermedad pulmonar crónica.
3. Aquellos recién nacidos con edad gestacional entre 32 y 35 semanas que presenten además dos o más de los siguientes factores de riesgo:
 - a. hermanos en edad escolar;
 - b. exposición a contaminantes aéreos ambientales;
 - c. anomalías congénitas pulmonares;
 - d. enfermedad neuromuscular grave.
4. Lactantes menores de 24 meses portadores de cardiopatía congénita cianótica o acianótica con repercusión hemodinámica.

Bibliografía

1. **American Academy of Pediatrics.** Resúmenes de enfermedades infecciosas. Respiratorio, virus sincitial. En: Pickering

LK, ed. Red Book: enfermedades infecciosas en pediatría. 24 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2001: 615-20.

2. **Hodes DS.** Infecciones respiratorias y sinusitis. En: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Krugman. Enfermedades infecciosas pediátricas. 10 ed. Madrid: Harcourt, 1999: 362-401.
3. **Impact-RSV Study Group.** Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente al virus respiratorio sincitial, reduce la hospitalización debida a la infección por dicho virus en los lactantes de riesgo elevado. *Pediatrics* (ed. esp.) 1998; 46(3): 155-62.
4. **Sigurs N.** Epidemiologic and Clinical Evidence of a Respiratory Sincitial Virus-Reactive Airway Disease Link. *Respir Crit Care Med* 2001; 163(3): S2-S6.
5. **Comité Español de Consenso.** Prevención de las infecciones por virus respiratorio sincitial en España. Reunión de Consenso. *Pediatr Infect Dis J* (supl. ed. esp.) 1999: 3-8.
6. **Kimpen JL, Simoes EA.** Respiratory Syncytial Virus and Reactive Airway Disease. *Respir Crit Care Med* 2001; 163(3): S1-S2.
7. **Kimpen JL.** Respiratory, Syncytial Virus and Asthma: The role of, Monocytes. *Respir Crit Care Med* 2001; 163(3): S7-S9.
8. **Hall CB.** Infección por el virus respiratorio sincitial. *Vaccines: children and practice* 2000; 3(1): 17-8.
9. **American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn.** Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IgIV. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1211-5.
10. **Bellinzona G, Rubio I, Ascione A, Finkelstein R, Glausius G, Klein M, et al.** Infección respiratoria aguda en niños menores de 24 meses. El diagnóstico virológico integrado a la práctica clínica. *Rev Med Uruguay* 2000; 16 (1): 18-23.
11. **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 (6): 1442-6.
12. **Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group.** Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9): 823-7.
13. **Romero JR.** Profilaxis con Palivizumab contra el virus sincitial respiratorio del año 1998 al 2002: resultados del uso de palivizumab durante 4 años. *Pediatr Infect* 2003; 22: S46-54.
14. **Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G.** Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clin Ther* 1999; 21(4): 752-66.
15. **Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, et al.** Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000; 22(11): 1357-69.

Correspondencia: Dr. John Aldao.

Servicio de Recién Nacidos. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay
E-mail: johnaldao@hotmail.com