

Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial

José Luis Martínez M.¹

Resumen

Palivizumab, un anticuerpo monoclonal específico contra el virus respiratorio sincicial (VRS), administrado mensualmente por vía intramuscular, ha demostrado efectividad en reducir las hospitalizaciones por VRS en prematuros después del alta de la Unidad de Neonatología. Esta estrategia constituye una alternativa para la prevención de la infección por VRS mientras se obtiene una vacuna efectiva y sin efectos adversos. *Objetivo:* evaluar la efectividad y seguridad de la administración de palivizumab, mediante un estudio prospectivo y con control histórico en recién nacidos de pretérmino dados de alta de la Unidad de Neonatología de Clínica Las Condes en época invernal. *Pacientes y Método:* Un grupo control (n= 75) fue diseñado con los antecedentes neonatales y evolución de seguimiento de los prematuros de edad gestacional igual o menor a 34 semanas, dados de alta entre el 1 de mayo al 1 septiembre de los años 1997 y 1998. El grupo de estudio (n= 61) corresponde a los mismos criterios de inclusión en los años 1999 y 2000. En este grupo se realizó una estrategia de información a los padres sobre palivizumab solicitando consentimiento informado para su aplicación. Un 72,1% de los pacientes del grupo en estudio decidieron recibir palivizumab. *Resultados:* Se observó en el grupo control un 37,3% de hospitalización tras el alta, siendo la infección por VRS la principal causa (46,4% de las hospitalizaciones). En el grupo de estudio no se observó hospitalizaciones por infección VRS en los pacientes que recibieron palivizumab. En tres pacientes de los 17 que rechazaron su aplicación se requirió hospitalizar debido a infección por VRS. No se reportó efectos adversos a la administración del fármaco. No se detectó mortalidad asociada a la infección por VRS en el grupo control y estudio. *Conclusiones:* Se concluye que la administración de palivizumab es segura y reduce la necesidad de hospitalización en lactantes prematuros. Esto concuerda con los estudios publicados. Al igual que en otros reportes internacionales es imposible demostrar un impacto sobre la mortalidad debido a la baja tasa de mortalidad en las poblaciones en que se han realizado los ensayos. Se requiere de un estudio multicéntrico que incluya población de mayor riesgo (displasia broncopulmonar severa y malas condiciones socioeconómicas) para valorar el impacto sobre la mortalidad. Los resultados sugieren la necesidad de realizar un estudio de costo beneficio para extrapolar una recomendación a nivel de salud pública. A nivel privado la política éticamente correcta a la luz de estos resultados parece someter a conocimiento de los padres la existencia, beneficios y costos del uso de palivizumab.

(**Palabras clave:** prematuro, virus respiratorio sincicial, profilaxis, hospitalización.)

Palivizumab in preventing infection caused by respiratory syncytial virus (RSV)

Palivizumab (P) is a specific monoclonal antibody directed against RSV and has been shown to be effective in decreasing hospitalization for RSV caused infections in very low weight babies (VLBM). Objective: to evaluate its effectiveness and safety in a cohort of Chilean VLBW infants during winter, when the incidence of RSV infections is highest. Patient and Methods: 61 infants of less than 34 weeks of gestational age and born between mat and september 1999 and 2000 were allocated to receive P (15 mg/kg im). We obtained informed parental consent in 44 (72.1%) to procede, the other 17 whose parents refused were used as controls. A group of similar characteristics (n= 75) born during the same period in 1997 and 1998 were used as historical controls. Results: 28 infants (37.3%) of the historical control group were hospitalized, 46.4% with

1. Servicio de Neonatología, Clínica Las Condes.

RSV, as were 3 of the 17 who refused P. In those taking P none were admitted with RSV infection. Neither adverse effects due to P or mortality associated with RSV were recorded. Conclusions: P is safe and useful in decreasing the admission rate in preterm infants, and is in agreement with other published trials. Its impact on mortality will need larger multicentre studies. These results suggest there is a cost-benefit advantage of using P, and to consider incorporating its use in the public health system. In private medicine this information must be given to parents as an ethical issue.

(**Key words:** premature infants, RSV, prophylaxis, hospitalization.)

INTRODUCCIÓN

Desde la identificación del virus respiratorio sincicial (VRS) como patógeno respiratorio, hace ya varias décadas, múltiples esfuerzos se han realizado para lograr su adecuado control. Pese a ello, el VRS sigue siendo un agente infeccioso causante de cuadros respiratorios infantiles invernales cuya importancia radica en ser una causa frecuente de hospitalización del lactante menor, asociado además con una importante tasa de infección intrahospitalaria. La mortalidad por VRS y las potenciales secuelas a largo plazo sobre el tracto respiratorio han sido otras de las consideraciones que hacen necesario su control epidemiológico.

El VRS presenta altas tasas de ataque en lactantes menores con antecedentes de prematuridad y en aquellos que presentan displasia broncopulmonar. En este grupo de pacientes la infección por VRS es la primera causa de hospitalización y además implica un gasto de salud adicional importante, en pacientes que por sus antecedentes han motivado un gasto de salud amplio en su etapa neonatal. Este grupo de niños serán los primeros grandes beneficiados al disponer de una vacuna efectiva y segura.

Las estrategias diseñadas para el control de la infección por VRS han sido hasta hoy infructuosas. Las medidas de prevención se han basado en vacunas no efectivas y con efectos no deseados de importancia¹⁻⁴. La terapia con inmunidad pasiva en base a IgA nasal no ha sido tampoco exitosa. La terapia con inmunoglobulina endovenosa profiláctica, avalada por estudios controlados en prematuros y en niños con displasia broncopulmonar, está disponible en Canadá y los Estados Unidos, se ha asociado a importantes reacciones adversas y es de un alto costo^{5, 6}.

La alternativa actual de control se restringe a las medidas de prevención general que implican evitar los contactos y realizar un

lavado de manos frecuente y efectivo. Estas medidas se hacen poco efectivas en situaciones de pobreza y hacinamiento; sin embargo; en poblaciones de un nivel socioeconómico alto y con programas de educación dirigidos, la tasa de ataque sigue siendo alta¹⁻⁴.

Se ha agregado en los últimos años un nuevo elemento para intentar controlar la infección por VRS en el grupo de riesgo que incluye los prematuros nacidos con edad gestacional menor o igual a 34 semanas y aquellos con displasia broncopulmonar. Es el uso de palivizumab (Synagis, Abbott Laboratories), un anticuerpo monoclonal específico, de uso intramuscular mensual que cuenta con estudios multicéntricos controlados que demuestran su efectividad en reducir la tasa de hospitalización en pacientes de riesgo y además garantizan su seguridad por carecer de reacciones adversas asociadas de importancia^{7, 8}. Las desventajas de su aplicación radican en el costo y en que aún ningún estudio ha demostrado menor mortalidad. Debe destacarse que la mortalidad por VRS es baja y que probablemente se requiera un estudio muy amplio para observar una diferencia significativa.

En base a esta evidencia se diseñó un protocolo de estudio para evaluar la utilidad del palivizumab en nuestra población. Este estudio corresponde a la primera experiencia nacional en el tema.

El objetivo es conocer la efectividad y seguridad de la administración de palivizumab para la prevención de infección por virus respiratorio sincicial en lactantes prematuros dados de alta desde el Servicio de Neonatología de Clínica Las Condes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un grupo de estudio prospectivo constituido por pacientes nacidos en el Servicio de Neonatología de Clíni-

ca Las Condes, con edad gestacional igual o menor a 34 semanas, dados de alta de Neonatología entre el 1 de mayo al 1 de septiembre de los años 1999 y 2000.

Se diseñó un grupo de control histórico constituido por los pacientes nacidos en Neonatología con 34 semanas de gestación o menores y dados de alta entre el 1 de mayo y el 1 de septiembre de los años 1997 y 1998.

Los padres de ambos grupos recibieron similar instrucción respecto del manejo ambulatorio, de acuerdo a la normativa vigente del Servicio de Neonatología. Los padres del grupo de estudio fueron informados de la existencia de palivizumab aceptando o no el uso del anticuerpo monoclonal por consentimiento informado. Los niños que no recibieron palivizumab, por negación de los padres, fueron excluidos del grupo de estudio y analizados aparte.

En el grupo de estudio, a los pacientes que aceptaron el protocolo, se les aplicó palivizumab intramuscular 15 mg/kg de peso por dosis una vez al mes desde el alta de Neonatología y hasta completar el período estimado de exposición (1 de septiembre de los años 1999 y 2000). Los pacientes que abandonaron el tratamiento fueron consignados y analizados separadamente. La evolución de los pacientes fue realizada por el Policlínico de Seguimiento de Clínica Las Condes.

En cada grupo se consignó, en los hospitalizados por VRS y como medio indirecto de estimar los costos asociados, los días/cama totales y por cada paciente los días de ventilación mecánica generados.

Se dispuso de la evolución clínica posterior al alta de los pacientes del grupo control (seguimiento) y se diseñó un seguimiento de los pacientes del grupo de estudio en forma prospectiva evaluando las hospitalizaciones posteriores al alta, las dosis mensuales de palivizumab aplicadas y sus reacciones adversas basadas en observaciones de la madre, incluyendo fiebre y reacciones locales o en necesidad de consulta médica concomitante a la administración del anticuerpo.

Se determinó el porcentaje de hospitalización por VRS en ambos grupos y se calculó la diferencia estadística entre porcentajes por medio de Ji cuadrado con corrección de Yates, considerando como estadísticamente significativo a un $p < 0,01$. Conside-

rando un error alfa y un error beta de 0,20 y pensando en una reducción de al menos 30% de la tasa de hospitalización con el uso de palivizumab se determinó un tamaño muestral mínimo de 43 pacientes en cada grupo.

RESULTADOS

El grupo control histórico incluyó 75 pacientes. El grupo de estudio inicial fue de 61 pacientes, de los que aceptaron incorporarse a protocolo 44 (72,1%). Los restantes 17 (27,9%) no recibieron palivizumab. El rechazo correspondió a 11 pacientes el año 1999 y a 6 en el año 2000.

La tabla 1 resume las características generales de ambos grupos completos, los que resultan similares en cuanto a peso, edad gestacional, sexo y porcentaje de pacientes con displasia broncopulmonar. La tabla 2 muestra las características generales del grupo de estudio divididos en la aceptación o no del protocolo. Los pacientes que aceptaron la administración de palivizumab resultan de menor edad gestacional, menor peso de nacimiento y concentran todos los casos de displasia broncopulmonar (5 casos en 44 pacientes). El análisis de morbilidad neonatal asociada a la prematuridad en el grupo de estudio y de control es bastante similar.

En el grupo de estudio que recibió palivizumab ($n = 44$) solo 2 pacientes abandonaron la terapia, en ambos casos por motivos económicos. Un total de 42 pacientes recibió el esquema de tratamiento completo. El número de dosis recibidas por paciente alcanza una mediana de 3 dosis con rangos de 2 a 5 dosis.

Las hospitalizaciones hasta 6 meses posteriores al alta en los pacientes del grupo control se señalan en la tabla 3. Se hospitaliza un 37,3% de los pacientes. Destaca que un 46,4% de las hospitalizaciones se deben a virus respiratorio sincicial.

La hospitalización en el grupo de estudio se resume en la tabla 4. De los 44 pacientes tratados con palivizumab se hospitalizan 10 (22,7%). De ellos ninguno presenta virus respiratorio sincicial. Se incluyen los dos pacientes con esquema de tratamiento incompleto. De los 17 pacientes que rechazan la administración de palivizumab se hospitalizan cinco, tres de ellos por virus respiratorio sincicial.

Con una cobertura de 72,1% de los susceptibles del grupo de estudio (44 pacientes) se logra reducir la hospitalización general del grupo a un 24,5% (15 niños), siendo 5 los pacientes que requieren ingresar por virus respiratorio sincicial (8,1% del grupo de estudio). Los 5 pacientes contagiados no recibieron palivizumab.

No hubo mortalidad en los pacientes del grupo de estudio y control con infección por virus respiratorio sincicial. En el grupo control un paciente fallece debido a cardiocirugía; en este paciente no se detectó infección por virus respiratorio sincicial.

Las variables asociadas a hospitalización y relacionadas a gastos debido a la infección por virus respiratorio sincicial se resumen en la tabla 5. Se presentan como variables los días/cama totales destinados a pacientes que ingresan debido a VRS y los días/cama por cada paciente. Además se incluyen los pacientes que requieren de ventilación mecánica y los días totales de ventilación mecánica asociada a VRS.

El estudio de reacciones adversas a la administración de palivizumab no demostró reportes asociados a su uso.

Tabla 1

Características generales de los grupos de estudio y control

Parámetro	Grupo control n= 75	Grupo de estudio n= 61	p
Edad gestacional (mediana y rangos en semanas)	30 (34-26)	31 (34-25)	ns
Peso al nacer (mediana y rangos en gramos)	1 220 (2 190-740)	1 190 (2 300-840)	ns
Sexo	35 f – 40 m	32 f – 29 m	ns
Displasia broncopulmonar (%)*	10,6	8,2	ns
Fallecidos hasta 6 meses	1**	0	ns

- DBP criterio: oxigenoterapia a los 28 días de vida.
- Fallecido en cardiocirugía.
- f: femenino
- m: masculino

Tabla 2

Características generales del grupo de estudio divididos en base a aceptación de protocolo

Parámetro	Aceptan palivizumab n= 44	No aceptan palivizumab n= 17
Edad gestacional (mediana y rangos en semanas)	30 (25-34)	33 (32-34)
Peso al nacer (mediana y rangos en gramos)	1 100 (840-1 810)	1 750 (1 600-2 300)
Sexo	21 f – 23 m	11 f – 6 m
Displasia broncopulmonar (%)	11,3	0

- DBP criterio: oxigenoterapia a los 28 días de vida
- f: femenino
- m: masculino

Tabla 3

Hospitalizaciones posteriores al alta en grupo control (1997 y 1998).
Datos de alta= 75 pacientes - Hospitalizaciones totales 28 (37,3 %)
Hospitalizaciones por VRS: 13 (17,3 %)

Causa de hospitalización	Número y porcentaje
Virus respiratorio sincicial	13 (46,4 %)
Cirugía	6 (21,4 %)
Reflujo gastroesofágico	3 (10,7 %)
Otros virus*	3 (10,7 %)
Infecciones bacterianas	2 (7,1 %)
Displasia broncopulmonar	1 (3,5 %)
Total	28

- Adenovirus y virus parainfluenza.

Tabla 4

Hospitalizaciones posteriores al alta en grupo de estudio (1999 y 2000)
Datos de alta: 61 pacientes

Causa de hospitalización	Con palivizumab n = 44	Sin palivizumab n = 17
Virus respiratorio sincicial	0	3
Cirugía	4	1
Reflujo gastroesofágico	2	0
Otros virus*	3	0
Infección bacteriana	0	1
Reacción a vacuna	1	0
Total	10	5

- Virus parainfluenza

Tabla 5

Variables asociadas a hospitalización por virus respiratorio sincicial

Grupo	Ingresos totales	Ingresos por VRS	Días/cama totales por VRS	Día/cama/ paciente	Pacientes con ventilación mecánica	Días ventilación mecánica totales
Control	28 / 75	13	102	7,8	4 / 13	28
Estudio sin palivizumab rechazo	5 / 17	3	24	8	1/3	10
Estudio con palivizumab aceptan	10/ 44	0	0	0	0	0

REFERENCIAS

1. *Hall C, McCarthy C*: Respiratory syncytial virus. In: Mandell G, Douglas R, Bennet J: Principles and practice of infectious diseases (4° ed), New York 1995; 1501-19.
2. *Glezen W, Paredes A, Allison J*: Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 708-15.
3. *Carbonell X, Quero J*: Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio syncytial. *Relan* 2000; 1: 194-6.
4. *Nachman S, Navaie-Waliser M, Qureshi M*: Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge: a 3 years follow-up. *Pediatrics* 1997; 100: 101-4.
5. *Groothuis J, Simoes E, Levin M, RSVIG STUDY GROUP*: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993; 329: 1524-30.
6. *Connor E, PREVENT STUDY GROUP*: Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9.
7. American Academy of Pediatrics: Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indication for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-6.
8. 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.