

Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita.

P. Suárez Cabrera. Unidad Médico Quirúrgica de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de G.C.

P. Malo Concepción.- Jefe de S. de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.

E. Maroto. Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

J. Santos de Soto. Jefe de S. de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción

El virus respiratorio sincitial es el patógeno más frecuente en la población infantil y es la primera causa de hospitalización en lactantes menores de un año⁽¹⁾. Entre el 50-65% de los niños son infectados durante el primer año de vida alcanzando el 100% de la población antes de la edad de tres años. Entre el 25-40% de los niños infectados por VRS desarrolla infección del tracto respiratorio inferior.^(2,3) Es el causante de entre el 50-80% de las hospitalizaciones por infección respiratoria en las vías bajas ⁽⁴⁾.

El brote de infección surge de forma epidémica estacional todos los años. En Europa dicha infección suele aparecer de Otoño a Primavera ⁽⁵⁾ En nuestro país dichas infecciones se prolongan desde el comienzo del Otoño a Primavera ^(6,7) provocando entre 15.000 y 20.000 visitas de urgencia al año ⁽⁸⁾

Aún siendo una infección epidémica estacional, en el medio hospitalario puede aparecer dicho patógeno durante todo el año provocando en algunos casos infecciones nosocomiales.

La infección por VRS no genera una respuesta inmunitaria protectora para las subsiguientes infecciones por lo que son frecuentes las reinfecciones no existiendo un tratamiento eficaz por lo que las medidas preventivas son fundamentales.

Aunque el virus sincitial infecta a toda la población pediátrica, es en determinados grupos de población de riesgo donde provoca una infección respiratoria que progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores, generando un cuadro de mayor gravedad, con mayor necesidad de oxigenoterapia, mayor número de ingresos en cuidados intensivos y mayor necesidad de ventilación mecánica que en la población pediátrica general.

Estos grupos de riesgo son principalmente pacientes pretérmino durante su primer año de vida, pacientes con Neumopatía Crónica (EPC/DBP, Fibrosis Quística,), pacientes con cardiopatías congénitas, pacientes inmunodeprimidos y pacientes trasplantados ^(9, 10, 11). Es por tanto en esta población donde tiene una mayor importancia la aplicación de medidas de prevención y tratamiento que reduzcan el impacto de los riesgos asociados a dicha infección.

Cardiopatía congénita y virus respiratorio sincitial

Los pacientes nacidos con una cardiopatía congénita tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones respiratorias graves, presentando tasas de ingreso mayores que en la población pediátrica general (12,13).

Cuando son infectados por el virus respiratorio sincitial presentan una mayor morbilidad, provocando un mayor compromiso cardiorrespiratorio, con un aumento de las resistencias pulmonares, incrementando la postcarga del ventrículo derecho y favoreciendo el shunt derecha izquierda en las cardiopatías con cortocircuitos, incrementando la hipoxemia. Los pacientes con cardiopatía e infección por VRS precisan más días de estancia hospitalaria, un mayor número de ingresos en la UCI (14,15) y una mayor necesidad de ventilación mecánica (14-16) con índice de mortalidad del 3,6%, siendo de 4 a 6 veces mayor que en la población general (15, 17). Aunque las tasas de reingreso por infección por virus respiratorio sincitial son más elevadas durante el primer año de vida, el riesgo de ingreso por infección de virus respiratorio sincitial en estos pacientes se extiende hasta los dos años de edad, especialmente en aquellos que continúan con complicaciones derivadas de su propia cardiopatía (14).

Por otra parte la infección respiratoria por virus sincitial en estos pacientes provoca retrasos en las intervenciones programadas y cuadros postoperatorios que comprometen la evolución e incrementan la mortalidad. (14)

La mayor frecuencia con la que estos pacientes acuden a los servicios hospitalarios, por su patología de base (insuficiencia cardíaca, hipoxemia, arritmias, ...) y por ser candidatos a exploraciones que precisan hospitalización, aumenta considerablemente el riesgo de infección nosocomial (18,19).

Recientemente, ha sido aprobada la indicación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Food and Drug Administration (FDA) para el uso del anticuerpo monoclonal humanizado (Palivizumab) en pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa menores de 24 meses de edad.

Previamente dicho fármaco había sido evaluado en ensayo clínico randomizado (20) obteniendo la indicación en la prevención de la infección respiratoria de las vías bajas causada por el virus respiratorio sincitial en niños prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional y en pacientes con enfermedad pulmonar crónica menores de 2 años.

La FDA (Food and Drug Administration) requirió al fabricante la elaboración de un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. En dicho ensayo clínico se demostró una reducción significativa de la hospitalización de dichos pacientes, así como una reducción de los parámetros secundarios: días totales de hospitalización, necesidad de oxígeno, días totales en cuidados intensivos y días de ventilación mecánica (21). No se encontraron diferencias significativas en los acontecimientos adversos del grupo placebo y el grupo palivizumab. La obtención de resultados positivos sobre la seguridad y eficacia de dicho fármaco en dicho estudio realizado en 1287 pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa(21,) han sido la base para ampliar la indicación del

producto y autorizarlo en la prevención del virus respiratorio sincitial en pacientes menores de 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

Anteriormente (año 1997) se dispuso de un anticuerpo policlonal (Respigam) que se administraba mediante perfusión endovenosa que no demostró un perfil de seguridad en los pacientes con cardiopatía congénita, se cree que por el alto volumen que era necesario administrar, por lo que no se indicó su uso en la prevención de la infección por VRS en pacientes con cardiopatía congénita.

Recomendaciones para la prevención de la infección por VRS

Debemos apuntar la reciente publicación por parte de la Academia Americana de Pediatría, en el Red Book 2003, de la revisión de las recomendaciones para el uso de palivizumab en las poblaciones de riesgo (22) y que incluye, a raíz de los resultados del ensayo clínico (21), a pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa tanto cianótica como acianótica menores de 24 meses.

También resaltamos la publicación por parte de diferentes sociedades médicas (Canadá, Reino Unido) de recomendaciones para el uso de dicho fármaco en la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en dichos pacientes (23,24).

Teniendo en cuenta dichos antecedentes y la existencia en nuestro país de guías de uso de Palivizumab para otras poblaciones de riesgo (25,26,27), la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica, a través de un grupo de expertos, ha establecido una serie de recomendaciones consensuadas para el uso racional de dicho fármaco, basándose en la evidencia científica disponible, estableciendo que:

1º En niños por debajo de 1 año de edad se recomienda la profilaxis en cardiopatías hemodinámicamente significativas, tanto cianóticas como acianóticas:

- Pacientes con cardiopatías congénita cianóticas o acianóticas, no intervenidos o con cardiopatías complejas parcialmente corregidas que presentan: hipertensión pulmonar moderada-severa, insuficiencia cardiaca, hipoxemia.
- Hipertensión pulmonar moderada-severa.
- Pacientes corregidos quirúrgicamente con lesiones residuales hemodinámicamente significativas y/o antecedentes de complicaciones pulmonares graves con necesidad de ventilación mecánica prolongada.
- Niños en tratamiento médico por miocardiopatía.
- Niños con cardiopatías con ingreso programado para procedimiento diagnóstico (cateterismo) o terapéutico durante la estación de riesgo.

2º Niños que con carácter general no se consideran grupos de riesgo, por lo que su cardiólogo pediatra debe valorar individualmente la idoneidad de dicha profilaxis:

- Niños con cardiopatías **hemodinámicamente no significativas** (CIA, CIVs pequeñas, estenosis valvular pulmonar discreta, estenosis aórtica valvular ligera, coartación de aorta ligera, ductus permeable).
- Pacientes con cardiopatías congénitas corregidas y sin defectos residuales significativos, ni complicaciones pulmonares prolongadas.
- Miocardiopatías leves que no requieren medicación.

3° **Entre 1-2 años** se recomienda continuar con la profilaxis en los siguientes casos:

- Cardiopatías corregidas con lesiones residuales hemodinámicamente significativas.
- Cardiopatías complejas no corregidas o paliadas.
- Pacientes con hipertensión pulmonar significativa.
- Pacientes con cardiopatía e inmunodeficiencia congénita o adquirida.

En general se estima que debido a la corrección durante el primer año de vida de un elevado número de las cardiopatías, el mayor número de pacientes que se va a beneficiar de dicha medida serán los pacientes menores de un año de edad.

4° **En pacientes mayores de 24 meses**, no existe evidencia de su utilidad, por lo que su uso tiene como vía de prescripción el trámite de medicación por “Uso Compasivo”, en caso de que las circunstancias clínicas lo hicieran aconsejable.

5° **La educación a las familias** sobre las medidas profilácticas y los factores de riesgo tienen una gran importancia para evitar la infección:

- Evitar entornos contagiosos (guarderías, aglomeraciones)
- Evitar el humo de tabaco
- Lavado de manos en periodo de riesgo
- Lavado de juguetes
- Evitar el contacto con hermanos mayores con riesgo de infecciones.
- Tirar pañuelos usados.

6° **En el medio hospitalario** también la puesta en marcha de planes de concienciación de los profesionales sanitarios sobre los riesgos y medidas higiénicas pueden tener un impacto importante en el control de la infección nosocomial:

- Diagnostico precoz
- Lavado de manos, batas, mascarilla
- Reagrupamiento de pacientes y cuidadores
- Limitación en caso de brote epidémico de visitas externas e ingresos programados.

Dosis y Administración

La dispensación de la profilaxis es exclusivamente hospitalaria, por lo que se deben tomar las medidas oportunas para administrar el producto en la unidad y las consultas del propio hospital evitando en la medida de lo posible la espera en salas muy pobladas. La dosis indicada es de una inyección intramuscular mensual de Palivizumab de 15 mg/Kg de peso durante la estación epidémica del virus respiratorio sincitial, comenzando el mes previo al principio de la estación epidémica.

Aquellos pacientes que durante el periodo epidémico estén recibiendo profilaxis para el virus respiratorio sincitial y sufran una intervención quirúrgica con circulación extracorpórea, deberán recibir una dosis adicional tras la intervención tan pronto se encuentren clínicamente estables. Esta peculiaridad en la administración se basa en los resultados del ensayo clínico (21) en el que se observó un descenso de los niveles séricos de palivizumab por debajo de los niveles inmunoprotectores después de sufrir dicha intervención por lo que esto tiene una especial importancia. Tras esa dosis deberá seguir recibiendo cada 30 días la dosis de Palivizumab mientras persista el riesgo de infección.

Aunque la administración intravenosa de palivizumab no se reconoce en la ficha técnica, aprobada por las autoridades sanitarias, existe un protocolo (28) en el cuál se explica como se debe proceder en caso de que se considere necesario. Este punto tiene una especial utilidad en pacientes intervenidos en los cuáles la existencia de vías lo facilita. Existen datos farmacocinéticos que demuestran una mayor rapidez en adquirir niveles inmunoprotectores al ser administrado por vía intravenosa.

El producto se debe conservar entre 2-8°C hasta su administración. La forma de reconstitución del fármaco aparece definida en su prospecto y en la ficha técnica (29).

La administración de palivizumab no presenta ningún tipo de interacción con el resto de las vacunas por lo que podrá aplicarse el calendario vacunal ordinario al niño con cardiopatía, no existiendo tampoco interacciones con la vacuna antigripal (22).

Referencias:

- 1.- Leader S and Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:629-632.
- 2.-Doraisingham S, Ling AE. Patterns of viral respiratory tract infections in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 1986;Vol 15:1; 9-14.
- 3.-McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE et al. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr.* 1990; 117: 52-62.
- 4.-M^a.L. García García, M.Ordobás Gabin, C Calvo Rey et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 101-107
- 5.-Ducoffre G. RSV Epidemiology in Belgium in 1998, 1999 and 2000, *ESPID* 2000
- 6.-Carbonell 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. *Ped Infect Dis J,* 2000; 19:592-7.
- 7.-Carbonell X, Quero J y el IRIS Study Group. Tasas de hospitalización por infección por virus respiratorio sincitial en prematuros nacidos en dos estaciones consecutivas. *Ped Infect Dis J,* 2001; 20:874-9.
- 8.- Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gomez P et al. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997; Vol 46; 2: 143-147.
- 9.-Cabrera G, Bronquiolitis y sus secuelas.
http://www.comtf.es/pediatria/Congreso_AEP_2000/Ponencias-htm

- 10.- Ruiz Contreras J, Bronquiolitis. Web AEPap: <http://www.aepap.org>.
- 11.-Boeck M, Berrey M, Bowden R et al, Phase I Evaluation of the Respiratory Syncytial Virus-Specific Monoclonal Antibody Palivizumab in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants. *JID* 2001; 184: 350-354.
- 12.-Bonillo A, Díez-Delgado J, Ortega A et al, Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 537-532.
- 13.-Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 137; 6: 865-870.
- 14.-Altman CA, Englund JA, Demmler G et al, Respiratory Syncytial Virus in Patients with Congenital Heart Disease: A Contemporary Look at Epidemiology and Success of Preoperative Screening. *Pediatr Cardiol* 21; 433-438, 2000.
- 15.-Navas L, Wang E, Carvalho V et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalised population of Canadian children. *J Pediatr* 121; 3: 348-354.
- 16.- Moler F, Khan A, Meliones J et al. Respiratory Syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients. *Critical Care Medicine* 1992; 20; 10:1406-1413.
- 17.- LaVia WV, Marks MI and Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment, and prevention. *J Pediatr* 1992; 121 (4): 503-510
- 18.- Langley J, Leblanc J, Wang E et al. Infección Nosocomial por el virus respiratorio sincitial en hospitales pediátricos canadienses: estudio del Pediatric Investigators Collaborative Network on Infectious in Canada. *Pediatrics* (ed. Esp.) Vol 44, núm. 6, 1997
- 19.-MacDonald N, Breese C, Suffin S et al. Respiratory Syncytial Viral Infection in Infants with Congenital Heart Disease. *N Engl J Med*.1973; 288:498-505.
- 20.- 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* Vol.46: 3: 155-162.
- 21.-Feltes T, Cabalka A, Meissner C et al, Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due To Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodinamically Significant Congenital Heart Disease. *J Pediatr* 2003; 143: 532-40.
- 22.- American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering, LK, 26th ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases: 526.

23.-An Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the Recommended Use of Monoclonal Anti-RSV Antibody (Palivizumab). CCDR; 15 September 2003, Vol 29, ACS-7,8.

24.-Tulloh R, Marsh M, Blackburn M et al. Recommendations for the use of Palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003; 13: 420-423.

25.- Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J, Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-374

26.- Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J, Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: Revisión. *An Esp Pediatr* 2002; 56:334-336.

27.- Hernández Y, Palivizumab:Informe para la G.F.T. Web: <http://www.sefh.es/gefp1/palivizumab.htm>.

28.- Subramanian, Intravenous Administration. Data on File-MICP045 1998. Landry1999.

29.- Ficha técnica Palivizumab, 24 de Octubre de 2003, Abbott Laboratories S.A.