

## **Profilaxis con Palivizumab en infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS)**

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) constituyen una importante causa de morbi-mortalidad en niños. En el Hospital Pediátrico Pereira Rossell (HP-CHPR) la principal estrategia diseñada para mejorar la asistencia de niños con IRAB ha sido la Estrategia de Plan Invierno (PI-HP-CHPR). Se implementó por primera vez en 1999, y desde entonces anualmente<sup>(1)</sup>. La bronquiolitis, y en concreto la desencadenada por el virus respiratorio sincitial (VRS), es la causa más frecuente de hospitalización en los menores de un año en nuestro país.

El virus sincitial respiratorio (VRS) es la causa más común de infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños en todo el mundo<sup>(2)</sup>.

Se estima que en todo el mundo hay cada año 33,8 millones de casos de infecciones del aparato respiratorio inferior por el VRS en niños menores de 5 años, lo que lleva a 3,4 millones de ingresos hospitalarios y 66.000-199.000 muertes (la mayoría en países de rentas bajas y medias)<sup>(3)</sup>.

El VRS tiene 2 cepas el A y B, el VRS A se asocia con enfermedad más grave. Puede producirse reinfección por la misma cepa o por otra cepa diferente en la misma estación<sup>(3,4)</sup>. El VRS es un miembro del género neumovirus de la familia Paramyxoviridae. Es un virus envuelto de tamaño mediano (120–200 nm) que contiene una capa de lipoproteína y un genoma lineal de ARN de sentido negativo de 10 genes que codifican 11 proteínas. El VRS tiene 2 proteínas principales: la glucoproteína F para fusión y la glucoproteína G para la unión a las células huésped. Estos son los objetivos principales para neutralizar los anticuerpos<sup>(4)</sup>.

Es un virus ubicuo que casi el 100% de los lactantes se contraerá dentro de los primeros 2 años de vida. El VRS se transmite a través del contacto con gotitas respiratorias, ya sea directamente de una persona infectada o por autoinoculación mediante secreciones contaminadas en las superficies<sup>(5)</sup>. Los lactantes sanos nacidos a término son los que con más frecuencia precisan hospitalización por bronquiolitis por VRS, sin embargo, los grupos de riesgo, esto es, los prematuros, los que padecen displasia broncopulmonar (DBP), los que tienen cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, síndrome de Down, enfermedades neuromusculares y síndrome velocardiofacial son los que tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves<sup>(6)</sup>.

Educar a los padres sobre la reducción del riesgo de infección es una de las cosas más importantes que un médico puede hacer para ayudar a prevenir la infección por el VRS<sup>(5)</sup>. Las medidas de prevención generales como la lactancia materna, la higiene de manos, evitar el

humo del tabaco y los ambientes de hacinamiento son fundamentales. Sin embargo, en el grupo de pacientes de mayor riesgo de padecer una infección grave por VRS, el uso de palivizumab sigue siendo la única intervención farmacológica aprobada<sup>(7)</sup>. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal murino humanizado, dirigido contra el sitio antigénico A en la proteína F del VRS<sup>(2,8)</sup> administrado mensualmente como una inyección intramuscular y ha mostrado una reducción significativa en la tasa general de hospitalización debido a la infección por VRS<sup>(2,9)</sup>. La administración de una dosis mensual de 15 mg/kg de Palivizumab durante 5 meses mantuvo concentraciones en suero por encima de los niveles que se consideraron efectivos para reducir la carga pulmonar del VRS en un modelo experimental<sup>(8)</sup>. La profilaxis con palivizumab para el VRS se puede considerar rentable en ciertos subgrupos de lactantes de acuerdo con los umbrales de costo-efectividad predefinidos, pero varía dependiendo del entorno de estudio, población de interés, factores de riesgo y parámetros de entrada<sup>(2)</sup>. Los estudios de costo-efectividad no son definitivos y han sido contradictorios en los diversos escenarios. En los grupos de más alto riesgo es dónde, a los costos actuales del medicamento, el costo incremental es menor y en algún contexto se aproximaría a los umbrales de disposición a pagar de costo-efectividad incremental<sup>(8)</sup>.

Los pacientes con DBP, aun tras los primeros 12 meses de edad, representan un grupo de alto riesgo de desarrollar infecciones graves por VRS que precisen hospitalización. Se ha definido que esos pacientes a los 18-24 meses de edad tienen un riesgo similar a los lactantes nacidos a término en los primeros 2 meses (10-12%), de ser hospitalizados por una infección grave por VRS. Esto mismo demuestra la importancia de mantener la profilaxis en esta población<sup>(7,10)</sup>.

Se definen grupos de edad y de riesgo que puedan presentar mayor beneficio del empleo de profilaxis, como son los prematuros con edad gestacional al nacer menor a 29 semanas y se mantiene la recomendación de profilaxis en aquellos con síndrome de Down, inmunocomprometidos, los que padecen cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, enfermedades neuromusculares o fibrosis quística<sup>(7,11)</sup>.

El Fondo Nacional de Recursos (FNR), cubrirá el uso del Palivizumab para la profilaxis de infección por VRS, exclusivamente en las condiciones establecidas en esta normativa<sup>(8)</sup>.

Criterios de inclusión:

- 1) Niños menores de 2 años con Enfermedad Pulmonar Crónica que han requerido tratamiento con oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides, en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta con esta condición durante la misma
- 2) Niños menores de 1 año afectados de cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica significativa que presenten:
  - a. Insuficiencia cardiaca actualmente en tratamiento.

- b. Hipertensión pulmonar moderada – grave.
- c. Hipoxemia crónica.

3) Niños menores de 1 año nacidos con edad gestacional de 28 semanas o menos.

Criterios para discutir en forma individualizada por parte del F.N.R.

- 1) Niños prematuros nacidos entre las 29 y 35 semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma y que presenten malformaciones de la vía aérea o enfermedad neuromuscular.

Dosis de palivizumab: 15mg/Kg. por vía intra-muscular. El intervalo entre la primera y la segunda dosis será de 30 días y el intervalo entre las siguientes dosis será de hasta 38 días. El período de administración será desde la última semana de abril hasta el 15 de setiembre. En los casos en los que la primera dosis se realiza con el paciente aún internado, la misma se administrará en las 48 horas previas al egreso sanatorial<sup>(8)</sup>. Cada prestador de salud realiza el trámite en el FNR a través del Pediatra tratante del niño. En el marco de la emergencia sanitaria el FNR diseñó múltiples alternativas para cumplir con la inmunización. Mantiene la administración en el local de BPS (Banco de Previsión Social) Avda. Agraciada 2965 en el que espació las citaciones de usuarios cada 20 minutos a efectos de evitar la presencia de varias personas en sala de espera e insta a que concurra una sola persona con el paciente, además del equipo de Protección personal adecuado de acuerdo con las normativas del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Las inmunizaciones se realizan lunes (10-15 horas) y jueves (12-17horas).

Se adjunta los documentos del FNR primera dosis y dosis posteriores. Son 4 dosis en total, 1 por mes comenzando en mayo. Es importante pesar al paciente para adecuar la dosis. Sería importante para facilitar el trabajo administrativo para el FNR, médicos y padres: Informatizar pedido de Palivizumab como se realizan las otras medicaciones que financia el FNR, que los padres se vayan con las 4 fechas y la importancia de cumplir con el intervalo entre las dosis logrando una mejor adherencia. Estudios han demostrado que la mayor adherencia al régimen de dosificación de Palivizumab condujo a mejores resultados respiratorios, incluidas menos hospitalizaciones por enfermedades respiratorias<sup>(8)</sup>.

### **Bibliografía:**

- 1) Manual de Invierno. Archivos de Pediatría del Uruguay 2020
- 2) Mac S, Sumner A, Duchesne S. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2019;143(5): e20184064
- 3) Cunningham S. Bronquiolitis. En: Wilmott R, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar H, Bush A. *Kendig. Enfermedades respiratorias en niños*, 2019: 420-426
- 4) Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):2138-2149. doi:10.1080/21645515.2017.1337614
- 5) Smith D, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 15;95(2):94-99.
- 6) Sanchez M, Eloia F, Fernandez C, Bernal J, Lopez A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*, 32 (2016), pp. 693-698. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1136606>
- 7) Sánchez M, Pérez A, Leante J, Ruiz C, Sanz E, Benavente I, et al. An update of the recommendations of the spanish neonatology society for the use of paivizumab as prophylaxis for severe infections due to syncytial respiratory virus in high risk infants. *Anales de Pediatría (English Edition)*, Volume 91, Issue 5, November 2019, Pages 348-350
- 8) Fondo Nacional de Recursos (FNR): “TRATAMIENTO CON PALIVIZUMAB”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Año 2016.
- 9) Wong S, Li A, Lanctôt K, Bosco P (2017): Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization, *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2018.1401926
- 10) Winterstein A, Choi Y, Meissner H. Association of age with risk of hospitalization for respiratory syncytial virus in preterm infants with chronic lung disease. *JAMA Pediatr*, 172 (2018), pp. 154-160 <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3792>
- 11) Luna M, Manzoni P, Paes P, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* (2018), 10.1016/j.prrv.2018.12.001