

Infecciones respiratorias por el virus respiratorio sincitial: prevención en el síndrome de Down

Joan Figueras y Jesús Flórez

RESUMEN

Tanto la Academia Americana de Pediatría a través de su Comité sobre Enfermedades Infecciosas, como la Asociación Española de Pediatría y el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología, han propuesto recomendaciones muy concretas sobre la prevención de las infecciones respiratorias debidas al virus respiratorio sincitial (VRS), cada vez más frecuentes. A la vista de que parte de la población infantil con síndrome de Down entra dentro de la población de riesgo definida por estas Organizaciones, el presente artículo va dirigido a explicar la naturaleza de la infección por VRS, en qué grado y por qué los niños con síndrome de Down pueden entrar en el grupo de riesgo a ser infectados por VRS, y qué medidas preventivas se recomiendan para llevar a cabo la prevención de la infección. Tanto la difusión de las medidas higiénicas como la inmunoprofilaxis con palivizumab han conseguido que el número de pacientes infectados por VRS haya decrecido.

Planteamiento del problema

En las últimas orientaciones sobre prácticas clínicas para niños con síndrome de Down que han sido recientemente publicadas en Estados Unidos (Van Cleve y Cohen 2006; Van Cleve et al., 2006), se ha introducido la preocupación por las infecciones respiratorias y, concretamente, por las producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS). La causa se debe al incremento apreciado de esta infección en la población infantil en general, a las consecuencias negativas de esta infección a corto y largo plazo, a la definición de cuál es la población que tiene mayor riesgo, y a la actual disponibilidad de medios preventivos seguros basados en la inmunización pasiva, como es el caso del anticuerpo monoclonal palivizumab. Van Cleve y Cohen (2006) afirman: "La mayoría de los niños con síndrome de Down hasta la edad de 24 meses se beneficiarían de las inyecciones mensuales de palivizumab durante la época estacional de infección por VRS, ya que muchos de ellos tienen enfermedades cardíacas, o muestran alteraciones anatómicas en sus vías respiratorias superiores, patologías ambas que predisponen a los niños a las complicaciones respiratorias" (por ejemplo, la bronquiolitis y la neumonía).

Las sociedades médicas pediátricas abogan cada vez más por implementar programas preventivos para proteger a los niños de enferme-

dades que pueden desencadenar consecuencias negativas a corto y medio plazo. En los últimos años se ha asistido a un cambio en la actitud hacia la infección de las vías respiratorias bajas por el VRS.

Recientemente, tanto la Academia Americana de Pediatría a través de su Comité sobre Enfermedades Infecciosas (2003) como la Asociación Española de Pediatría y el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (Figueras Aloy et al., 2005), han propuesto recomendaciones muy concretas sobre la prevención de las infecciones por VRS. A la vista de que buena parte de la población infantil con síndrome de Down entra dentro de la población de riesgo definida por estas Organizaciones, el presente artículo va dirigido a explicar la naturaleza de la infección por VRS, en qué grado y por qué los niños con síndrome de Down pueden entrar en el grupo de riesgo a ser infectados por VRS, y qué medidas se recomiendan para llevar a cabo la prevención de la infección.

La infección por el virus respiratorio sincitial

El nombre de este virus hace referencia al efecto celular que provoca: la formación de masas celulares unidas (sincitio) conformando células



Valentina. Santa Fe

gigantes que contienen muchos núcleos. El VRS es la causa más importante de neumonía y bronquiolitis en niños menores de 2 años y, además, puede ser responsable de enfermedad respiratoria en adultos inmunocomprometidos y en ancianos. Sistemáticamente, cada invierno (en los climas templados), grandes epidemias afectan a la población infantil. La mayoría de los niños se infectan durante los primeros 2 años de vida y el máximo riesgo de infección grave se concentra entre las 6 semanas y los 6 meses. Una característica típica del VRS es su capacidad para infectar a pesar de la presencia de anticuerpos maternos recibidos a través de la placenta.

Se calcula que entre el 11 y el 19 % de los niños menores de un año enfermarán de bronquiolitis y que el 15 % de ellos requerirá hospitalización. La mortalidad de los niños hospitalizados se calcula en el 1-2%. En España se ha estimado que el VRS motiva de 15.000 a 20.000 visitas de urgencia/año y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones/año, con una estancia media de 5,9 días. El número de muertes por VRS puede oscilar entre 70 y 250/año. 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 a

pesar de recientes avances. La incidencia de la infección por VRS es muy variable, aunque los estudios en nuestro entorno y en países próximos muestran una alta incidencia de hospitalización por VRS en lactantes a término y pretérmino en la época epidémica.

El período de incubación de la enfermedad es de 4 a 5 días. En muchos casos sólo se desarrolla un cuadro de infección de las vías superiores, similar a un resfriado común, con rino-rrea, fiebre, tos y estornudos. En el 25-40 % de los casos de primoinfección en lactantes, la infección progresa hacia las vías respiratorias inferiores y ocasiona bronquitis, bronquiolitis y neumonía, que cursan con taquipnea, tiraje intercostal a hipoxemia que puede requerir la administración de oxígeno. La radiografía de tórax puede ser normal, pero a menudo muestra imágenes combinadas de enfisema y engrosamiento peribronquial o neumonía intersticial. En ocasiones se observan también consolidaciones lobulares o segmentarias que suelen afectar al lóbulo superior derecho. El derrame pleural es raro. Es probable que las neumonías mixtas (víricas y bacterianas simultáneamente) sean más frecuentes que las bacterianas secundarias, que se producen menos a menudo. La enfermedad en los lactantes puede durar de 7 a 12 días.

Aunque el VRS afecta a toda la población pediátrica, es en determinados grupos de población de riesgo donde la infección respiratoria progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores, provocando 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 niños pretérmino con edad gestacional igual o inferior a las 35 semanas durante su primer año de vida, niños con neumopatías crónicas (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, fibrosis quística), niños con cardiopatía congénita, inmunodeprimidos y trasplantados. El sistema inmunitario de los prematuros de edad gestacional ≤ 28 semanas no produce IgA protectoras hasta pasados unos meses de su nacimiento, siendo éste el motivo para aconsejar la inmunoprofilaxis hasta los 12 meses. Este intervalo de inmunodeficiencia se reduce en los prematuros comprendidos entre 29 y 32 semanas de edad gestacional, por lo que en ellos la inmunoprofilaxis queda reducida hasta los 6 meses. Hay una gran indefinición en los nacidos entre 32 y 35 meses de edad gestacional.

Las medidas preventivas

Tanto la difusión de las medidas higiénicas como la inmunoprofilaxis con palivizumab han conseguido que el número de pacientes prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas que requieren ingreso hospitalario por VRS haya decrecido y así se ha constatado por el grupo IRIS, observando una reducción de hospitalizaciones de hasta el 70%. Diversos estudios han demostrado importantes diferencias en las tasas de hospitalización entre el período anterior y posterior a la disponibilidad de palivizumab, con tasas de ingreso en pacientes que recibieron inmunoprofilaxis más bajas que las esperadas del 2,9%.

Además, recientes publicaciones muestran un vínculo entre la infección con VRS y el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial o sibilancias de repetición en aquellos niños que sufrieron una infección por VRS en las vías respiratorias inferiores a edad temprana. De ahí que las estrategias de prevención de VRS pueden tener importancia frente al posterior desarrollo de dicha hiperreactividad. Son esperanzadores los resultados del primer año de seguimiento del estudio multicéntrico internacional sobre la hiperreactividad bronquial en prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, que muestran una reducción del número

de episodios de hiperreactividad y hospitalizaciones respiratorias en aquellos niños que habían recibido inmunoprofilaxis para el VRS frente a los que no la habían recibido (Simoes et al., 2004).

Recomendaciones para la prevención

Medidas higiénicas

Se recomienda establecer programas educativos y de divulgación sobre la infección por VRS y las barreras higiénicas, destinados a los padres y al personal sanitario. En el ambiente familiar, las medidas preventivas incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías, grandes almacenes, salas de espera, fiestas infantiles, habitación compartida con un hermano mayor). También es importante insistir en el lavado de manos, especialmente durante los períodos en que los contactos de los niños de alto riesgo presentan infecciones respiratorias o cuando estos niños están expuestos a adquirir infecciones respiratorias por contagio de hermanos que asisten a la guardería o a la escuela. Se evitará la exposición a personas resfriadas y se preconizará la utilización de pañuelos desechables. La educación familiar sobre los factores de riesgo tendrá lugar sobre todo antes del alta y durante las visitas de seguimiento en la época del VRS. Se recomienda señalar las medidas higiénicas de forma explícita en el informe de alta hospitalaria de los niños de alto riesgo.

Si ingresa un enfermo de VRS en el hospital se recordará que el virus es excretado con las secreciones respiratorias durante 6-7 días y sobrevive unas 7 h en las superficies y 1-2 h en tejidos. El contagio es más por contacto que respiratorio y se conoce que distancias de 2 m pueden ser protectoras. La divulgación de estos conocimientos junto con las medidas de control como el lavado de manos, el uso de mascarillas y de batas, el reagrupamiento de los enfermos y la limitación de visitas externas y de toda actividad programada (cirugía, ingresos para estudio, etc.) en caso de existir un brote por VRS son de gran importancia en la profilaxis y el control de las infecciones nosocomiales.

Administración de palivizumab

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido a un epitopo (determinante antigénico conocido) en el espacio antigénico A de la proteína de fusión del VRS,

proteína que es indispensable para que el virus penetre en la célula. Tiene actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente al subtipo A y capas B del VRS. Se administra por vías intramuscular en dosis mensual, iniciando su administración al comienzo del otoño. Puede producir un ligero pico de fiebre y un poco de irritabilidad y dolor por reacción local en el lugar de inyección (Echevarría y Mediavilla, 2003).

Indicaciones

De acuerdo con los datos científicos actuales, la profilaxis con palivizumab se considera:

Muy recomendable. En:

1. Niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma.
2. Niños menores de 2 años afectados de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca, con hipertensión pulmonar moderada o grave o con hipoxemia).
3. Niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma.
4. Niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 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.

Recomendable. En:

1. Niños prematuros nacidos entre las 32 y 35 semanas de gestación y menores de 6 meses al comienzo de la estación o dados de alta durante la misma que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo:
 - a) Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación.
 - b) Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica).
 - c) Tener al menos un hermano en edad escolar (<14 años).
 - d) Asistencia a guardería.
 - e) Antecedentes familiares de sibilancias
 - f) Condiciones de hacinamiento en el

hogar (≥ 4 personas adultas).

g) Malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular.

La recomendación para este grupo de prematuros depende de los recursos económicos disponibles, debido a que se han publicado diversos estudios sobre coste/efectividad del palivizumab, según los cuales el ahorrar un ingreso hospitalario en este grupo podría tener un mayor coste que el propio ingreso, en función de los costes hospitalarios y de la utilización de otras medidas preventivas.

2. *Infecciones nosocomiales.* Aun siendo una infección epidémica estacional, en el medio hospitalario el VRS puede aparecer durante todo el año provocando en algunos casos infecciones nosocomiales. No hay datos claros sobre la protección que el palivizumab ofrece en los brotes de infección nosocomial por VRS. En esta circunstancia es esencial extremar las medidas de aislamiento y control, y puede considerarse la utilización de palivizumab si existen tres o más niños afectados de VRS, adelantando su administración a los neonatos ingresados tributarios de recibirlo tras el alta. También puede ser útil la vía intravenosa, con la utilización de los filtros adecuados y según el protocolo de uso compasivo de fármacos hospitalarios, para tratar de alcanzar niveles inmunoprotectores más rápidamente.

3. *Bajo peso en el nacimiento.* Un reciente estudio epidemiológico español demuestra que el bajo peso del niño en el nacimiento (< 2.500 g.), con independencia de la edad gestacional de la madre, es también un factor de riesgo de infección (Cilla et al., 2006).

No está indicado el palivizumab en el tratamiento de la enfermedad por VRS una vez establecida, aunque se han descrito algunas experiencias de su uso en pacientes infectados, sobre todo inmunodeprimidos y trasplantados, pero por el momento no se dispone de ensayos clínicos que aporten una evidencia clara para su uso en estos pacientes.

No contraindican la aplicación de palivizumab las enfermedades intercurrentes. Si un niño sometido a inmunoprofilaxis adquiere la infección por VRS, aquella no debe interrumpirse pues las reinfecciones son posibles.

Calendario de aplicación

Adelantarse a la epidemia y no esperar a que se haya extendido es una de las pautas más importantes para conseguir una adecuada protección de los pacientes, ya que algunos estudios muestran que parece necesario más de



una dosis para conseguir niveles inmunoprotectores. Es importante el cumplimiento adecuado del calendario de administración de la inmunoprofilaxis ya que la efectividad es menor en aquellos pacientes que no cumplieron escrupulosamente el calendario. Una vez iniciada la profilaxis, debe continuarse durante toda la estación.

Dado que en nuestro medio la patología por VRS suele iniciarse a finales de octubre-noviembre, se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo. Excepcionalmente, si la epidemia se alarga, podría administrarse una sexta dosis. En los recién nacidos tributarios de inmunoprofilaxis que deban ser dados de alta durante la estación del VRS, se recomienda la administración de la primera dosis de palivizumab 3-5 días antes del alta y mensualmente durante lo que quede de estación del VRS.

Condiciones de administración

La prescripción y dispensación es siempre a través de la farmacia hospitalaria. De esta forma, además de asegurar la correcta utilización, se consigue una concentración de pacientes en fechas predeterminadas que puede conducir a un ahorro del producto, por utilización completa de los viales. Se tendrá un especial cuidado en evitar los contactos con otros niños afectados de procesos respiratorios. Por ello es recomendable un horario y dependencia que minimicen el riesgo de contagio.

El almacenaje y transporte del palivizumab debe realizarse entre 2 y 8 °C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de palivizumab, se dejará como mínimo 20 min a la temperatura ambiente y se administrará durante las 3 h siguientes a la preparación. La dosis mensual será de 15 mg/kg, por vía intramuscular.

Vacunación concomitante

La inmunoprofilaxis con palivizumab no afecta al calendario vacunal ordinario, que será seguido con normalidad, y tampoco interfiere en la vacunación antigripal que puede administrarse a partir de los 6 meses de edad.

Seguridad

Los estudios efectuados durante los últimos años no sugieren cambios sensibles en su perfil de seguridad, apartando las dudas que pudieran haber surgido a raíz de una publicación en la que no se demostró relación de causalidad entre las muertes y la administración de palivizumab, como ya informó la Agencia Española del Medicamento. La administración de palivizumab no parece aumentar la gravedad de una infección por VRS adquirida en la siguiente estación a su administración profiláctica.

La seguridad en la administración de palivizumab por vía intravenosa intercalando filtros ha sido mostrada en estudios recientes, siendo útil para pacientes de extremado bajo peso o que por algún motivo reciben el producto mientras permanecen ingresados en la unidad neonatal.

Estas recomendaciones deben revisarse a medida que se conozcan resultados de la libre utilización de los anticuerpos monoclonales y de los estudios farmacoeconómicos correspondientes.

La población con síndrome de Down

Hemos de recordar la afirmación de Van Cleve y Cohen (2006), citada al principio de este artículo: la mayoría de los niños con síndrome de Down menores de 2 años se encuentran dentro de la población considerada de riesgo en la que, de acuerdo con las recomendaciones expuestas, la administración del anticuerpo anti-VRS es muy recomendable o recomendable. Las razones son las siguientes:

1. Un elevado número de niños con síndrome de Down (> 40 %) nacen con cardiopatía congénita. No todas las lesiones cursan con insuficiencia cardíaca pero muchas sí lo hacen, y en ellas la infección con VRS puede ser muy perjudicial. Del mismo modo, la hipertensión pulmonar y la hipoxia que las acompañan con frecuencia facilitan la infección. Todas ellas son

condiciones de riesgo en las que la profilaxis con palivizumab es muy recomendable.

2. Prácticamente todos los niños con síndrome de Down nacen con alteraciones morfológicas de las vías respiratorias superiores, de mayor o menor grado, y algunos con dismorfias de las vías inferiores y del propio desarrollo pulmonar (Howenstine, 1994). Son condiciones que facilitan la infección. Es un hallazgo clínico contrastado la facilidad con que enfriamientos catarrales con sintomatología de vías altas pueden en los niños con síndrome de Down transformarse bruscamente en bronquitis, bronquiolitis y neumonía. Ciertamente, no todos estos eventos son causados por el VRS, pero indican en todo caso la relativa facilidad con que, en esta población, se pasa de una infección de vías altas más o menos banal a otra de vías inferiores, mucho más seria. Es evidente, además, que la propia morfología de las vías altas condiciona el estancamiento o persistencia de una infección por las dificultades de drenaje, y con ello aumenta la probabilidad, por una parte, de que pueda transformarse en otra infección más grave, y por otra, de que haya recaídas. Por consiguiente, si los niños han nacido antes de la 35 semana de gestación, la profilaxis es recomendable.

3. Algunos niños con síndrome de Down nacen prematuramente, si bien es raro que la edad gestacional a la que nacen sea < 32 semanas.

4. Con frecuencia hay signos de disfunción inmunitaria, como lo demuestra la pobre respuesta que se aprecia en muchos casos a la infección.

5. Sin llegar a afirmar que padezcan una enfermedad neuromuscular, es notoria la hipotonía muscular que presentan, especialmente en los primeros meses en los que aún no ha actuado a fondo el programa de atención temprana y la fisioterapia. Ello hace que sus movimientos respiratorios no alcancen el necesario

vigor para emitir el aire a la velocidad necesaria para conseguir la movilización y drenaje de las secreciones respiratorias, lo que facilita la acumulación de secreción y la consiguiente infección. Por consiguiente, si los niños han nacido antes de la 35 semana de gestación, la profilaxis es recomendable.

6. Las situaciones más dudosas y discutibles son las de los niños que nacen a partir de la 35ª semana de gestación y no tienen cardiopatía o hipertensión pulmonar. El nacimiento con bajo peso (< 2.500 g) será un factor adicional a considerar. Pero además habrá que valorar cuidadosamente los episodios de infección respiratoria que ocurran en los primeros meses y muy en especial los antecedentes de bronquiolitis. En ese sentido, es altamente recomendable promover la realización de pruebas diagnósticas de VRS cuando haya accidentes respiratorios durante los dos primeros años, ya que como fondo o como acompañante de una infección bacteriana, puede haber una infección por VRS.

Conclusión

Disponemos en la actualidad de un medio seguro y sencillo para prevenir la aparición de infecciones respiratorias por VRS en la población infantil que con más riesgo está expuesta. La patología que acompaña frecuentemente al síndrome de Down entra dentro de la que los expertos consideran como portadora de riesgo de infección. Se hace preciso, por tanto, que se tome en consideración y se estudie críticamente la posibilidad de proponer la aplicación de la vacunación preventiva en la población infantil con síndrome de Down, condicionada a los factores de riesgo propios de esta infección, y de introducir dicha propuesta en las Guías de Salud específicas para este síndrome. Es de desear también que se difundan las medidas higiénicas de prevención.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised implications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1442-1446.

Cilla G, Sarasúa A, Montes M, Aróstegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, Pérez-Tralleo E. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among

infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 506-513.

Echevarría S, Mediavilla A. Fármacos antiviricos I: no VIH. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*, 4ª edición. Masson, Barcelona 2003, p. 1217-1233.

Figueras Aloy J, Quero J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr* 2005; 63: 357-362.

Howenstine MS. Problemas pulmonares. En: Pueschel SM, Pueschel JK (eds.). *Síndrome de Down: Problemática biomédica*. Barcelona, Masson 1994, p. 113-127.

Van Cleve SN, Cohen B. Part I: Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care* 2006; 20: 47-54.

Van Cleve SN, Cannon S, Cohen B. Part II: Clinical practice guidelines for children with Dow