FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN VENEZUELA. REUNION DE EXPERTOS. OCTUBRE 2013

Hermelinda Rodríguez Cariño (1), María José Castro (2), Silvia Fernández (3), Eunice Brito (4), Mirla Pérez (5), Elsa Urdaneta de Valbuena (6), Florángel García (7), Isabel Pérez Ventura (8), Evelyn Resplandor (9), Julimar Parada (10), Carmen Isabel Pérez Gallego (11), Rosendo Ardila (12) y Belkis Rujano (13)

Resumen:

El Virus Sincicial Respiratorio (VSR) es uno de los agentes causales más frecuentes de Infecciones respiratorias en niños menores de 2 años. La forma clínica más frecuente es la bronquiolitis. Dentro de esta población vulnerable son más susceptibles los lactantes que nacieron antes de las 32 semanas de gestación y aquellos portadores de displasia broncopulmonar en tratamiento o cardiopatía congénita cianógena, con insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar; considerándose también susceptibles los lactantes con anomalías pulmonares, enfermedades neuromusculares, fibrosis quística o inmunosupresión severa. El VSR produce cambios inflamatorios crónicos que implican secuelas a corto, mediano y largo plazo. La prevención ha demostrado ser la mejor medida para reducir las complicaciones y costos de la enfermedad y, en este sentido, la profilaxis con Palivizumab es efectiva en los lactantes de riesgo para infección severa por VSR. El siguiente artículo tiene como finalidad establecer los criterios para la profilaxis con Palivizumab.

Palabras claves: VSR, profilaxis, palivizumab.

Risk factors for Infection by Respiratory Sincitial Virus in Venezuela. Experts meeting, October 2013

Summary:

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common causative agents of respiratory infections in children under 2 years of age. The most common clinical form is bronchiolitis. Within this vulnerable population, infants born before 32 weeks gestation and those with bronchopulmonary dysplasia or with cyanotic congenital heart disease, heart failure or pulmonary hypertension are more susceptible; infants with lung anomalies, neuromuscular diseases, cystic fibrosis or severe immunosuppression are also at risk. RSV causes chronic inflammatory changes that lead to short, medium and long term sequelae. Prevention has proven to be the best measure to reduce complications and costs and palivizumab prophylaxis has been effective in infants at risk. The following article aims to review the risk factors involved in infection by respiratory syncytial virus and establish the criteria for prophylaxis with palivizumab

Key words: VSR, prophylaxis, palivizumab.

- 1 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Pediátrico Agustín Zubillaga, Barquisimeto, Lara, Venezuela.
- 2 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.
- 3 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.
- 4 Pediatra-Neonatóloga de la Clínica Chilemex, Puerto Ordaz, Bolívar, Venezuela.
- 5 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Bolívar, Venezuela
- 6 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Dr. Adolfo Pons, Maracaibo, Zulia, Venezuela.
- 7 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Antonio María Pineda, Barquisimeto, Lara, Venezuela.
- 8 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Antonio María Pineda, Barquisimeto, Lara, Venezuela.
- 9 Pediatra-Intensivista del Hospital Miguel Perez Carreño, Caracas, Venezuela.
- 10 Pediatra- Intensivista del Hospital JM de Los Ríos, San Bernardino, Caracas, Venezuela.
- 11 Pediatra-Neonatóloga del Centro Médico Docente La Trinidad, La Trinidad, Caracas, Venezuela.
- 12 Pediatra-Neonatólogo del Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.
- 13 Pediatra-Neonatóloga del Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

Autores corresponsales:

Dr. Hermelinda Rodríguez Cariño. email: Hermerc1710@yahoo.com

Dr. María José Castro. email: chefacastro@gmail.com

I. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VSR.

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un RNA virus, de la familia Paramyxoviridae. Es uno de los patógenos con más alta prevalencia en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Aunque generalmente se manifiesta como infecciones del tracto respiratorio superior, puede desencadenar cuadros severos de neumonía intersticial, bronquiolitis y neumonitis, tanto en lactantes como en ancianos. Las manifestaciones clínicas de la infección se deben a la destrucción del epitelio respiratorio con descamación, alteración ciliar, edema de la mucosa e hipersecreción de moco, con un espectro clínico amplio, desde una enfermedad respiratoria leve hasta una infección respiratoria grave con dificultad respiratoria, sibilancias, crepitaciones, cianosis y episodios de apnea. Estos signos y síntomas son similares e indistinguibles de la clínica presentada por otros agentes etiológicos virales. El virus desencadena un proceso inflamatorio crónico, que puede traer como consecuencia cuadros respiratorios recurrentes. (1)

La mayoría de los niños han estado en contacto y presentado infección por éste virus, al menos en una ocasión, antes de los 2 años de edad; con mayor incidencia en lactantes menores de 6 meses y pacientes de sexo masculino. Los casos

más severos se presentan en este grupo etario. La infección no genera protección inmunológica, motivo por el cual pueden producirse reinfecciones a lo largo de la vida. Los brotes de las infecciones producidas por VSR casi siempre comienzan en el otoño y van hasta la primavera, en aquellos países en los cuales se dan las cuatro estaciones. En Venezuela, siendo un país tropical, sin estacionalidad, con un período de lluvia y un período de sequía, puede presentarse en forma de brotes epidémicos en todas las regiones de la geografía nacional. (1)

La transmisión del virus se produce fundamentalmente a través de secreciones respiratorias y saliva, por contacto cercano en forma directa o que contaminan las manos del paciente y/o cuidadores, así como superficies expuestas, fomites (como juguetes, manillas de puertas, estetoscopio, etc). El virus permanece viable en las manos al menos media hora y hasta veinticuatro horas en superficies sin poros. (1)

FACTORES DE RIESGO

Los datos epidemiológicos indican claramente que los lactantes prematuros menores de 36 semanas tienen mayor riesgo de padecer infección por VSR; así como, de desarrollarla en forma severa como consecuencia de la inmadurez del sistema inmunológico, asociado a una menor transferencia de anticuerpos maternos que podrían participar en la protección contra la infección, ya que ésta transferencia es máxima en el tercer trimestre del embarazo; aunado al menor desarrollo pulmonar de los prematuros.

Otro grupo de riesgo son pacientes con displasia broncopulmonar, inmunosupresión, cardiopatías con repercusión hemodinámica, pacientes con fibrosis quística. (1)

Estos niños suelen requerir mayor tiempo de hospitalización, presentan más complicaciones, necesidad de hospitalización en terapia intensiva y ventilación mecánica.

En Venezuela la primera causa de consulta en edad pediátrica es la infección respiratoria aguda. Evaluando la incidencia de los casos de bronquiolitis por año en nuestro país, en los últimos 10 años (2004 a 2013), se observa una tendencia promedio de 80.000 casos con un descenso progresivo que alcanza su nivel menor en el 2010; evidenciándose luego de este año una tendencia progresiva de aumento (2).

Todos estos datos destacan la importancia de establecer medidas efectivas para disminuir la carga de la infección por VSR sobre la población infantil en especial sobre los lactantes, en particular los prematuros y demás grupos de riesgo.

II. REVISIÓN DE PAUTAS Y GUÍAS CIENTÍFICAS.

El virus Sincicial Respiratorio (VSR) es el agente causal más importante de Bronquiolitis en menores de 2 años. En la actualidad, el Palivizumab es el único producto biológico con licencia disponible en la prevención de infección por VSR.

La revisión de antecedentes bibliográficos y trabajos de

investigación basados en evidencia, destinados a determinar Guías para su uso racional, determinó que la edad de gestación es el mayor factor de riesgo de hospitalización para infección respiratoria baja severa por VSR (3).

Desde su introducción, se diseñaron criterios para la aplicación del Palivizumab en la población expuesta y con mayor riesgo de enfermedad severa por VSR, por parte de las distintas Sociedades de Pediatría y Neonatología a nivel mundial.

La población susceptible se dividió en 3 grupos de acuerdo a la edad de gestación:

- * < 29 Semanas de EG.
- * 29 semanas a 31 Semanas + 6 días.
- * 32 semanas a 34 semanas + 6 días.

Además se han considerado dos condiciones patológicas de riesgo, como son las cardiopatías congénitas y la displasia broncopulmonar.

Edad Gestacional: La Sociedad Española de Neonatología (SEN) señala que es "Muy recomendable" la inmunoprofilaxis con Palivizumab a todo neonato o lactante que haya nacido con una edad gestacional de 28 semanas o menos, si al inicio de la estación de VSR aún no ha cumplido un año de edad cronológica. (4, 5)

Un máximo de 5 dosis de inmunoprofilaxis es recomendada para los niños en esta categoría, idealmente en los primeros 5 meses de vida y siempre en el primer año.

Para los recién nacidos que nazcan con EG de 29 a 31 Semanas + 6 días; un máximo de 5 dosis de inmunoprofilaxis es recomendada, si su edad cronológica es de 6 meses o menos, al inicio de la estación del VSR.

La SEN establece que para decidir la inmunoprofilaxis en el grupo de 32 semanas a 34 semanas + 6 días deben estar presentes: dos factores de riesgo mayor o un factor de riesgo mayor y dos menores.

En 2006 se publicó el estudio de cohortes FLIP II, realizado en 37 hospitales de España, con el fin de validar factores de riesgo identificados anteriormente en un estudio casos-control (FLIP I). En este nuevo estudio se evidenció que, de los neonatos que reingresaron por infección por VSR, 17.8% ingresaron a UCI y 7.4% ameritaron ventilación mecánica. Ninguno falleció. Por otra parte, se determinó que los factores de riesgo independientes para hospitalización por enfermedad respiratoria baja por VSR fueron: (6)

1. Edad cronológica menor o igual a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido o ser egresado en las primeras 10 semanas de la estación.
2. Asistir a guardería o tener un hermano en edad escolar.
3. Hábito tabáquico durante el embarazo.

De acuerdo a estos estudios la Sociedad Española de Neonatología, define como factores de riesgo mayores o significativos:

1. Edad cronológica menor o igual a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido en las primeras 10 semanas de la estación

2. Asistencia a guardería o tener un hermano en edad escolar

Por otra parte, se definen como factores de riesgo menores:

1. Tabaquismo materno durante la gestación
2. Sexo Masculino

La Academia Americana de Pediatría (AAP) en revisión del año 2009 y 2012 recomienda realizar inmunoprofilaxis con Palivizumab en este grupo de edad (32 semanas a 34 semanas + 6 días) en los pacientes nacidos 3 meses antes del inicio de la estación, que asistan a guardería o tengan al menos un hermano u otro niño menor de 5 años de edad que viva permanentemente en el mismo hogar. Debe recibir profilaxis solo antes de cumplir 3 meses de edad cronológica o haber cumplido un máximo de 3 dosis (lo que ocurra primero). (5,7)

Es importante destacar que la SEN señala que el lactante de riesgo debe ser inmunizado si tiene 10 o menos semanas edad cronológica al inicio de la estación de VSR, a diferencia de la AAP que establece que debe inmunizarse si es menor o igual a 12 semanas. Por otra parte, consideran que tener al menos un hermano menor de 14 años es un factor de riesgo, a diferencia de la AAP que considera de riesgo la presencia de hermanos de cinco años o menos.

Sin embargo, en el 2014, el Comité de Enfermedades Infecciosas y el Comité de guías de Bronquiolitis de la AAP publica la Actualización de sus Guías para la Profilaxis con Palivizumab para los lactantes y niños con riesgo incrementado de hospitalización por VSR, reemplazando las recomendaciones publicadas en el año 2012 en base de la evidencia disponible y opinión de expertos. En estas nuevas pautas recomiendan la profilaxis con Palivizumab sólo para Prematuros menores de 29 semanas y 0 días de gestación, con edad cronológica menor a 12 meses al inicio de la estación (8).

En los lactantes nacidos con 29 semanas o más de edad de gestación sin displasia broncopulmonar ni cardiopatía u otra condición de riesgo, no recomiendan la inmunoprofilaxis. Igualmente no se recomienda en mayores de 2 años de edad (8, 9,10).

En una publicación emanada del Ministerio de Salud de Argentina se define como población objetivo del programa de profilaxis con palivizumab, a los Prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacimiento menor a 1500 gramos, hasta los 6 meses de edad cronológica al inicio de la temporada de administración del anticuerpo. Los niños pertenecientes a los grupos de riesgo (por edad gestacional, peso y edad cronológica) que nazcan en los meses de mayor circulación viral; deben recibir la primera dosis en la semana previa al alta y las siguientes, durante los meses de circulación del VSR y según el mes de nacimiento se le administraran un total de una a 4 dosis (11, 12).

Todos los prematuros que ingresen al cronograma de aplicación de palivizumab, deben cumplir todas las dosis correspondientes a la temporada de circulación viral, independientemente de la edad que presenten al finalizar la misma. Si se

encuentran internados durante el periodo de circulación viral, no se indicara inmunización pasiva, extremando otras medidas necesarias para evitar el contacto con el virus. (11, 12)

Chile, Uruguay, Colombia y México mantienen criterios similares a los antes descritos (12, 13, 14, 15, 16)

Cardiopatía Congénita: Con respecto a los pacientes con cardiopatía congénita, según la SEN, deben recibir inmunoprofilaxis todos los menores de 24 meses de edad que requieran tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva, con hipertensión pulmonar persistente moderada o severa, cardiopatía congénita cianógena y todo paciente que haya requerido circulación extracorpórea intraoperatoria, al encontrarse estable inmediatamente después a la cirugía. La AAP reserva la profilaxis a los pacientes cardiopatas, con iguales características a las señaladas, pero con 12 meses o menos de edad cronológica. Señalando que el seguimiento de infantes con cardiopatía congénita en el segundo año de vida, demuestra que estos pacientes no tienen incrementado el riesgo de infección por VSR (4,8).

Los pacientes con cardiopatías sin repercusión hemodinámica significativa, cardiopatía congénita resuelta quirúrgicamente que no requieran tratamiento para fallo cardíaco congestivo, paciente con cardiomiopatía que no requieran tratamiento para esta condición, no deben recibir inmunoprofilaxis, según la SEN y AAP (4,8).

La Sociedad Argentina de Pediatría, se adhiere a las recomendaciones actuales de SEN y AAP para pacientes cardiopatas, enfatizando que aquellos cardiopatas que resuelvan la situación de inestabilidad hemodinámica durante la temporada de circulación viral, interrumpirán el cronograma al estabilizarse (11,12).

Uruguay y Chile siguen iguales recomendaciones que la SEN y AAP para este grupo de pacientes (13,14).

Displasia Broncopulmonar: En pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) la profilaxis con Palivizumab, durante la estación, puede ser considerada durante el primer año de vida. Reservando la profilaxis en el segundo año de vida, solo para aquellos pacientes con DBP que continúen requiriendo medicación de soporte, durante los 6 meses previos al inicio de la estación. Quienes no continúen requiriendo medicación de soporte, la profilaxis no es recomendada (8).

Para la SEN, los pacientes con DBP dependientes de tratamiento crónico, podría considerarse la inmunoprofilaxis en una segunda estación, siempre y cuando esta decisión sea tomada por el grupo de médicos multidisciplinario conformado por neonatólogo, intensivista pediatra, neumonólogo e infectólogo (4).

Condiciones Especiales: En los pacientes inmunocomprometidos, no se recomienda la inmunoprofilaxis rutinaria ya que no se han efectuado estudios aleatorios en este grupo. Sin embargo, en los pacientes con inmunodeficiencia avanzada o severa podrían beneficiarse. La AAP señala que podría considerarse en menores de 24 meses de edad, quienes están "profundamente inmunocomprometidos" durante la estación (8).

Así mismo, en pacientes con fibrosis quística (FQ) la inmunoprofilaxis rutinaria no es recomendada en la actualidad. Podría considerarse, si además de la FQ hay evidencia clínica de DBP y/o compromiso nutricional, durante el primer año de vida. Y continuarlo en el segundo año, si hay manifestaciones de enfermedad pulmonar severa y afectación del peso y talla por debajo del 10° percentil (8).

En pacientes con enfermedad neuro muscular y anomalías congénitas de la vía aérea superior menores de 12 meses de edad al inicio de la estación, podría colocarse la inmunoprofilaxis durante el primer año de vida (4,8).

III. EVALUACIÓN COSTO BENEFICIO DE LA PROFILAXIS CONTRA VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.

A pesar de la efectividad demostrada, uno de los aspectos que ha limitado la profilaxis farmacológica contra la infección por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) ha sido el elevado costo del uso de Palivizumab, anticuerpo monoclonal contra VSR. En vista de ello, se han realizado estudios farmacoeconómicos con la finalidad de medir la relación costo-efectividad del fármaco con diferentes resultados (19).

Lofland et al (2000) realizaron una evaluación en donde se evidencia que el aumento de costo-efectividad del Palivizumab comparado con la no profilaxis, es sensible a la incidencia de infección por VSR, al costo de la hospitalización por la infección y al costo de Palivizumab. Concluyen que la profilaxis será costo efectiva en escenarios de mayor costo de hospitalización y mayor incidencia de la enfermedad (20).

Hampp y colaboradores (2011) realizaron un análisis de árbol de decisiones en una población de lactantes del estado de Florida, durante la estación 2004-2005 de VSR; comparando varias combinaciones de indicaciones para profilaxis con Palivizumab y el costo de la misma. Reportaron que para los menores de 6 meses, la profilaxis fue más costosa que la hospitalización, en la población estudiada. Sin embargo, el costo-efectividad aumenta en niños de hasta 2 años con Enfermedad Pulmonar Crónica. Este modelo demostró ser sensible a la incidencia de infección por VSR. A mayor incidencia de infección mayor será la relación costo/efectiva (21).

Bentley y colaboradores (2013) realizaron un análisis de costo/efectividad de la profilaxis para VSR en el Reino Unido, en el cual demostraron la relación costo/efectividad más beneficiosa en la profilaxis de los niños nacidos antes de las 29 semanas de gestación y en lactantes con Enfermedad Pulmonar Crónica en donde la inversión por cada AVAC (Cada Año Ganado Ajustado A Calidad de Vida) en la prevención de la hospitalización por VSR, mantiene una relación de Costo/Efectividad satisfactoria. Igualmente, se consideraron razonables los costos de profilaxis contra la hospitalización por infección VSR en lactantes con enfermedad cardiaca congénita y en prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas. Sin embargo, en prematuros nacidos entre las 33 y 35 semanas de

edad gestacional el costo necesario para prevenir hospitalización por VSR por AVAC, lo convierte en una terapéutica costosa y por tal motivo debe ajustarse a factores de riesgo de ese grupo de infantes, correlacionados con la incidencia de hospitalización y costos de la misma. Este estudio también demostró que la probabilidad del Palivizumab de tener un adecuado costo/efectividad es mayor en los niños con DBP, en los prematuros nacidos antes de las 29 semanas de edad gestacional y en los niños con enfermedad cardiaca congénita. En los niños nacidos entre las 29 y 32 semanas se encontró una probabilidad de tener un adecuado costo/efectividad. Sin embargo, en el grupo de niños nacidos entre las 33 y 35 semanas, la probabilidad de tener un adecuado Costo/Efectividad fue muy bajo (22).

Banerji y colaboradores (2009) evaluaron la incidencia y costos de la hospitalización por VSR en niños admitidos en el Hospital Regional de Baffin, evidenciando que el NNT (Número Necesario de Tratar para evitar 1 caso hospitalizado) y el costo/efectividad era muy diferente entre las comunidades evaluadas. En comunidades de riesgo, como las rurales, y en grupos etario de menor edad, donde el riesgo de hospitalización y los costos de hospitalización por VSR son mayores, la profilaxis con palivizumab es una medida costo/efectiva (23).

Fariña y colaboradores (2002) evaluaron el costo/efectividad en un estudio basado en costos de profilaxis, prescripción de medicamentos y hospitalización, correlacionado con el descenso de la tasa de hospitalización por VSR, y demostraron un 55% de descenso de la tasa de hospitalización asociado a la profilaxis con Palivizumab, con un NNT de 7,9 y un costo promedio por admisión evitada de 15.358 \$ (24).

Lazaro y De Mercado y colaboradores (2006), evaluaron el costo-efectividad de Palivizumab para prevenir la infección grave por VRS en prematuros de edad gestacional de 32 a 35 semanas y dos o más factores de riesgo en España. En este estudio se consideró la presencia de sibilancias recurrentes como complicaciones para determinar el AVAC. Se calculó el costo del Palivizumab basado en precio por miligramo, ya que el sistema de inmunización se realiza por grupos de niños, con lo cual se disminuye el desperdicio de medicamento hasta un 5%. Basado en la reducción absoluta del riesgo de hospitalización observada en el estudio Impact, habría que tratar a 15,8 niños para evitar una hospitalización por VSR (si se utilizan los datos del metaanálisis de Simoes, el NNT es 12), en ninguno de los escenarios se supera una relación CEI de 30.000 1/AVAC, que es la cifra considerada como el umbral de eficiencia para las intervenciones sanitarias en Europa y en España (6,25).

Nuijten y colaboradores (2010) evaluaron el costo-efectividad para la prevención de enfermedad respiratoria severa por VSR en niños nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional en España. El modelo evaluó, además de los costos directos, los costos indirectos productos de las secuelas (sibilancias recurrentes y pérdida de productividad por la

muerte de un niño). Concluye que con la metodología de ampolla compartida y evaluando costos indirectos y de secuelas, además de los costos directos por hospitalización y tratamiento, es posible reconocer que la profilaxis con Palivizumab es una terapéutica costo-efectiva para niños nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional (26)

Coleta y colaboradores (2010) también evaluaron el impacto económico del uso de ampolla compartida para la profilaxis contra la infección por VSR. El resultado obtenido fue un 29,3% de ahorro comparado con la metodología de ampollas individualizadas para cada paciente. (27)

En conclusión, los estudios realizados sugieren que el impacto farmacoeconómico de la profilaxis contra la infección por VSR y prevención de hospitalización y secuelas de la misma, es más evidente en la población de niños nacidos antes de las 32 semanas, además de los niños con enfermedad pulmonar crónica y enfermedad cardíaca congénita, razón por la cual, en niños nacidos después de las 32 semanas, la decisión de profilaxis contra VSR debe ajustarse a factores de riesgo que tengan impacto en la relación Costo/Efectividad. (19)

Aunque la relación costo-efectiva fue considerada por el Comité de Enfermedades Infecciosas (COID) y la AAP, las guías de profilaxis establecidas para el 2014 se rigen en base a las limitaciones de los beneficios clínicos de la misma. Por otra parte, deben conocerse los datos epidemiológicos regionales para una adecuada evaluación de los riesgos y del impacto económico de los programas de profilaxis.

PROPUESTA DE PROTOCOLO DE INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB CONTRA VSR EN VENEZUELA.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal, de eficacia probada, el cual disminuye la hospitalización debida a infecciones respiratorias bajas severas por VSR, en poblaciones de alto riesgo pero con un alto costo. (13)

En Venezuela la primera causa de consulta en la población infantil es la infección respiratoria aguda. Se reportan 35.194 episodios de Bronquiolitis para el año 2013 y 31.731 para el año 2014 (2). Aun cuando no existen datos estadísticos que reporten la necesidad de hospitalización, en opinión de los participantes en el presente consenso, un gran número de pacientes con bronquiolitis amerita ser ingresado, sobre todo del grupo de riesgo y asociado a un estado socioeconómico comprometido.

El comportamiento epidemiológico en la población venezolana del VSR, los factores de riesgo destacados, la prevalencia y distribución durante el año no ha sido determinada, sin embargo, por ser un país tropical, probablemente mantenga el comportamiento de otros países de climas similares, en donde existen periodos de lluvia y sequía variables. Así mismo, estudios de costo-efectividad de la profilaxis tampoco han sido publicados en nuestra localidad.

Por lo anteriormente expuesto, es necesario establecer un Consenso a nivel nacional, a fin de ser utilizado de manera

unificada, que disminuya la morbilidad por infección respiratoria aguda severa por VSR, a través de la administración de anticuerpos monoclonales específicos en la población de alto riesgo.

PROTOCOLO DE INMUNOPROFILAXIS CON PALIVIZUMAB:

Se definen 3 Grupos de Riesgo como población para la inmunoprofilaxis:

- *Prematuros
- *Pacientes con Displasia Broncopulmonar
- *Pacientes con cardiopatía congénita con compromiso hemodinámico.

PREMATUROS:

Altamente recomendable inmunizar:

- * Todo paciente de 29 semanas 0 días o menos de edad gestacional:

Debe recibir la primera dosis de palivizumab la semana previa al egreso hospitalario.

Se sugiere cumplir 1 dosis al mes por 5 meses consecutivos; idealmente en los primeros 5 meses. De no lograrse, puede iniciarse, dentro del primer año de vida.

No se recomienda su administración después de los 12 meses de edad cronológica.

- * Para los pacientes de 29 semanas a 31 semanas +6 días:

Se recomienda inmunizar a este grupo bajo criterios basados en factores de riesgo identificados por incrementar la posibilidad de presentar enfermedad respiratoria aguda severa por VSR con necesidad de hospitalización (14).

Se considerara la presencia de factores de riesgo:

1. Que asista a guardería o tenga un hermano u otro niño menor de 5 años conviviente en el hogar.
2. Tabaquismo materno durante la gestación.
3. Sexo masculino.
4. Ausencia de Lactancia materna o duración de la lactancia menor o igual a 2 meses.
5. Hacinamiento (mayor o igual a 4 personas en una misma habitación).

Sólo serán inmunizados aquellos pacientes que presenten 2 o más factores de riesgo y tenga 6 meses o menos de edad cronológica.

Se recomienda cumplir 3 dosis.

* En los pacientes de 32 semanas de edad de gestación o más no se recomienda la inmunoprofilaxis, sólo bajo el criterio de la prematuridad. (ver consideraciones para cardiopatas y con DBP).

CARDIOPATIAS CONGÉNITAS CON REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA.

Deberan recibir profilaxis los pacientes menores de 12 meses de edad con cardiopatía congénita que requieran trata-

miento para fallo cardíaco congestivo, con hipertensión pulmonar persistente moderada o severa, cardiopatía congénita cianógena, al igual que recomendamos la inmunización inmediatamente después de la cirugía a todo lactante cardiopata que haya requerido circulación extracorpórea, una vez lograda la estabilidad

El número de dosis recomendada es 1 mensual por 5 meses consecutivos, para un total de 5 dosis.

Los pacientes con cardiopatías sin repercusión hemodinámica significativa, cardiopatía congénita resuelta quirúrgicamente que no requieran tratamiento para fallo cardíaco congestivo, paciente con cardiomiopatía que no requieran tratamiento para esta condición NO deben recibir inmunoprofilaxis.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

Se recomienda profilaxis a todo paciente con diagnóstico de DBP que requiera medicación de soporte (oxígeno, diuréticos) hasta los 2 años de edad cronológica.

El número de dosis recomendada es 1 mensual por 5 meses consecutivos, para un total de 5 dosis.

OTRAS CONDICIONES ESPECIALES:

Podría recomendarse inmunoprofilaxis con palivizumab durante el primer año de vida en niños con:

- Anomalías pulmonares, enfermedades neuromusculares
- En pacientes con fibrosis quística con manifestaciones de enfermedad pulmonar crónica severa y compromiso de su estado nutricional. (Peso y Talla < percentil 10)

El número de dosis recomendada es 1 mensual por 5 meses consecutivos, para un total de 5 dosis, durante el primer año de vida.

En pacientes menores de 2 años con inmunosupresión severa: decidir la profilaxis previa discusión clínica por parte del equipo médico multidisciplinario tratante.

La inmunización con palivizumab consiste en la administración intramuscular de una dosis mensual de 15 mg/Kg por el tiempo recomendado según consideraciones de este consenso. Aquellos niños que se encuentren recibiendo profilaxis mensual y sean hospitalizados por infección por VSR, deberán interrumpir dicha profilaxis.

RECOMENDACIONES:

Lo ideal para cada país es el establecimiento de la inmunoprofilaxis ajustado al comportamiento epidemiológico del VSR en su población, sin embargo, en la actualidad no existen trabajos de prevalencia y comportamiento anual del VSR en Venezuela; por este motivo, el presente protocolo recomienda llevar a cabo la inmunoprofilaxis con palivizumab en los grupos de riesgo ya definidos, durante todo el año.

Se recomienda establecer programas de inmunoprofilaxis siguiendo los patrones estacionales de circulación del virus,

por lo cual se recomienda la vigilancia epidemiológica del mismo

Es necesario recordar las medidas generales que disminuyen la posibilidad de transmisión, tales como insistir en el lavado de manos, evitar hacinamiento, fomentar la vacunación contra el virus de la influenza de la embarazada y eventuales contactos del paciente de riesgo.

El grupo de revisión considera prioritario establecer los meses de mayor circulación del Virus Sincicial Respiratorio en Venezuela, para lo cual recomienda realizar estudios epidemiológicos destinados a tal fin, con el objeto de ajustar la profilaxis a la estacionalidad del virus.

Realizar estudios epidemiológicos en los distintos grupos de prematuros (menores de 29 semanas, 29 a 32 semanas y 32 semanas más 6 días a 34 semanas de edad de gestación), que permitan definir los factores de riesgo para enfermedad respiratoria severa por VSR en Venezuela, y establecer necesidad de inmunoprofilaxis, de acuerdo al beneficio clínico y relación costo efectiva de esta estrategia.

Realizar estudios de costos que comparen la eficacia de la profilaxis con Palivizumab como medida preventiva para infección respiratoria severa por VSR y los costos de hospitalización por esta causa en los grupos definidos de alto riesgo.

Se sugiere que el ente gestor de salud a nivel nacional, incorpore este fármaco como parte de la estrategia de prevención para infección severa por VSR, en los grupos de riesgo; con el objetivo de minimizar la hospitalización por esta causa y sus complicaciones crónicas; ajustándose a las guías sugeridas en la presente revisión, estableciéndose como protocolo de unificación de criterios.

Se recomienda además, que de establecerse un programa nacional de inmunoprofilaxis con Palivizumab que permita la inmunización de la población de riesgo, éste sea realizado siguiendo estrategias que obliguen al apego a los criterios de inmunización descritos en estas pautas, eviten oportunidades perdidas y minimicen la pérdida del producto. Igualmente, este programa debe ser monitoreado, siendo imperativa, la revisión periódica de sus alcances y su impacto.

ESTAS GUÍAS PARA LA PROFILAXIS CON PALIVIZUMAB SON MONITORIZADAS Y ESTÁN SUJETAS A POSIBLES CAMBIOS AJUSTÁNDOSE EN FUNCIÓN DE LAS ACTUALIZACIONES DE PUBLICACIONES INTERNACIONALES Y NACIONALES DE ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE EVIDENCIA, ASÍ COMO A LA DETERMINACIÓN DE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA NACIONAL DEL VSR.

Declaración de conflicto de intereses por los autores

Ninguno de los autores de este consenso expresa la existencia de posibles conflictos de intereses que deberían ser declaradas.

Declaración de conflicto de intereses por Abbott Laboratories

La logística de ambas "Reuniones de Expertos para Revisión de Factores de Riesgo para Infección por Virus Sincicial Respiratorio en Venezuela" para llevar a cabo este consenso presentados en esta publicación, fueron apoyados por un patrocinio con fines educativo de Abbott Laboratories, de forma desinteresada, sin estar sujeto a la prescripción de productos. La empresa no se hace responsable ni ha influenciado a los autores para el desarrollo del contenido de dicho manuscrito.

REFERENCIAS:

1. Ávila Adarme LV, Castellanos JE. Diagnóstico virológico de la infección por virus sincicial respiratorio. *Revista de Salud Bosque*. 2013;3 (1): 23-36.
2. Ministerio para el Poder Popular para la Salud de Venezuela.[Internet]. Anuarios de Morbilidad. MPPS. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve>. [Consultado el 17/10/2013].
3. Frogel M, Stewart D, Hoopes M, Fernandes A, Mahadevia P, A. Systematic Review of Compliance with Palivizumab Administration for RSV Immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16 (1): 46-58.
4. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincicial (VRS) Asociación Española de Pediatría 2008. [Internet] Disponible desde: www.aeped.es/protocolos [Consultado el 02/10/2013].
5. Committee on Infectious Diseases. Bocchini JA, Jr, Bernstein HH, Bradley JS, Brady MT, Byington CL, Fisher MC, et al. From the American Academy of Pediatrics: policy statements—modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694–701.
6. Simoes E, Carbonell X, Fullarton J, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, Guzman and European RSV Risk Factor Study Group. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study *Respiratory Research*. 2008, 9:78. Disponible en: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-9-78> [Consultado el 25/09/2013].
7. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: PickeringLK, Baker,CJ, Kimberly DW, Long SS,eds. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics. 2012: 609-618 Disponible en: https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf [Consultado el 29/09/2013].
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014; 134(2):e620-3.
9. 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;112:1442-1446.
10. Krilov L. Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention Expert Rev. *Anti Infect. Ther*. 2011; 9(1): 27–32.
11. Comité de Estudios Feto neonatales (CEFEN). Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(1): 67-70.
12. Ministerio de Salud de Argentina. Anticuerpo monoclonal específico. Palivizumab. Lineamientos Técnicos 2014. Disponible desde: www.msal.gov.ar. [Consultado el 25/09/2013].
13. Martínez M JL. Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial. *Rev chil pediatr*. 2002; 73(1): 9-14. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000100003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000100003>. [Consultado el 21/09/2013].
14. Aldao J, Lattof M, Hernández C, Cuna I. Virus respiratorio sincicial en neonatología. *Arch Pediatr Urug*. 2005;76, (3): 239-242.
15. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Premat.pdf [Consultado el 11/10/2013].
16. Madrigal O, Ramirez L, Velazco J,Valenzuela A, Villegas R. Guía de Práctica Clínica Prevención de la Infección por Virus Sincicial Respiratorio en Población de Riesgo. Secretaría de Salud México. 2009 IMSS-387-10-ER Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gov.mx/interior/gpc.html> [Consultado el 2/10/2013].
17. Figueras A, Carbonell X. Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérmino Avances en terapéutica. *An Pediatr Contin*. 2008;6:288-291.
18. Lanari M, Vandini S, Arcuri S, Galletti S, Faldella G. The Use of Humanized Monoclonal Antibodies for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Immunology Research*. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 359683. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693113/pdf/CDI2013-359683.pdf> [Consultado el 28/09/2013].
19. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses *Health Technology Assessment* 2011; 15(5):iii-iv, 1-124.
20. Lofland JH, Touch SM, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, Desai SA. Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Infants: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Therapeutics*. 2000; 22(11):1357-69 .
21. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(6):498-505
22. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*. 2013; 3:18 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735492/pdf/2191-1991-3-18.pdf>. [Consultado el 20/09/2013] .
23. Banerji A, Lanctot KL, Paes BA, Masoud ST, Tam DY, Macdonald WA, Roberts A. Comparison of the Cost of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Disease Versus Palivizumab Prophylaxis in Canadian Inuit Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;(28): 702–706.
24. Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, Gilli C, Laffaire E. Respiratory syncytial virus

- prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(4):287-291
25. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Woodf MA, Fitch Warner K. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(4):316-24
26. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ* 2010. 11:105–115
27. Coletta E, Coppolino S, Federico F, Fulia F. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:48 Disponible en: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-36-48>. [Consultado el 20/09/2013]