



RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA (SENEP) Y DE LA SOCIEDAD DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA (SNEP) PARA LA UTILIZACIÓN DEL PALIVIZUMAB COMO PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES GRAVES POR VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL EN EL PACIENTE CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

El Virus respiratorio sincicial (VRS) es una de las causas más frecuentes de infección de vías respiratorias en lactantes y niños (1,2), infectando a más del 90%, al menos 1 vez, antes de los 2 años de edad y requiriendo hospitalización entre 1-3% de los casos (3). La **morbimortalidad por VRS es mayor en determinados grupos de riesgo**, como los prematuros, los pacientes con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la fusión del VRS con las células epiteliales, evitando la propagación de la infección por el organismo. Fue aprobado en 1999 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para la prevención de la infección grave de las vías respiratorias bajas en los grupos de riesgo antes descritos, demostrando en ellos, una reducción de la tasa de hospitalización estadísticamente significativa. (3,4)

Con el objetivo de reducir la incidencia de hospitalización por infección por virus VRS, existen **guías y programas de inmunización pasiva con palivizumab para los niños considerados de alto riesgo**, basados en los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos controlados (5,6). Estos ensayos incluyeron niños con prematuridad de menos de 35 semanas de gestación, con o sin displasia broncopulmonar, y niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (5). Sin embargo, estudios epidemiológicos multicéntricos europeos y estudios de cohorte específicos, han mostrado tasas de hospitalización elevadas por infección por VRS en otras poblaciones diferentes a las incluidas en el desarrollo clínico de palivizumab y que, en general, se caracterizan por presentar patologías subyacentes (7-11) como otras enfermedades pulmonares crónicas, anomalías cromosómicas,

inmunodeficiencias y enfermedades neuromusculares, por lo que -en general- estas poblaciones se definen como **poblaciones especiales de riesgo**.

Los pacientes con **enfermedades neuromusculares** graves, además de asociar una mayor tasa de hospitalización por VRS (a edades superiores a la población sana), están predispuestos a desarrollar una infección más grave, con ingresos hospitalarios más prolongados, más necesidad de ingreso en las unidades de cuidados intensivos y mayor mortalidad atribuible al VRS (10-13).

Los mecanismos por los que los pacientes con **patología neurológica grave** presentan una **elevada incidencia de problemas respiratorios de causa multifactorial**, son: (10)

- Aspiraciones recurrentes
- Escasa tos y aclaramiento de las vías aéreas
- Debilidad de la musculatura respiratoria
- Cifoescoliosis
- Apneas obstructivas del sueño
- Problemas nutricionales
- Otros posibles factores asociados

(Displasia broncopulmonar en los exprematuros, inmunodeficiencia en los Sd, Down...)

Al comprobar la escasez de estudios de carácter multicéntrico sobre este tema, ninguno de ellos en España, entre **2012 y 2015** se llevó a cabo un **estudio epidemiológico, longitudinal, ambispectivo, caso-control, multicéntrico de ámbito nacional**, en el que participaron **26 hospitales españoles**, con el fin de **determinar si los pacientes con una enfermedad neurológica grave subyacente, en el curso de una infección por VRS, presentaban mayor riesgo de tener peor curso clínico**, y si existían **factores ligados a su patología neurológica de base, responsables de esa peor evolución** (15). Comparar los ingresos por infección VRS en pacientes neurológicos (tanto < 3 años como > 3 años), con los de niños sin patología de base (niños sanos < 3 años), identificar el subtipo de enfermedad neurológica subyacente y determinar la gravedad del ingreso podría ofrecer información, a falta de ensayos clínicos controlados, sobre la necesidad, o no, de **ampliar los programas de inmunización pasiva anti-VRS a esas poblaciones de riesgo**, actualmente fuera de los programas de inmunoprofilaxis.

El estudio recogió una muestra total de 321 niños; 126 pacientes con patología neurológica grave de base, de los que 96 eran menores de 3 años, que se aparearon por edad con 195 controles sanos. Los pacientes con neurológicos se clasificaron en

subgrupos, de acuerdo a la enfermedad que presentaban. Los resultados del estudio mostraron de manera **significativa ($p < 0,01$)** en el grupo de **pacientes con enfermedad neurológica grave**, una **media de días de hospitalización** por VRS **mayor** que los controles (14,5 vs 7,4 días), con **más ingresos con necesidad de UCI** (35,4 vs 11,3%), **más complicaciones** asociadas a la infección (sobreinfección respiratoria, atelectasia) y **mayor necesidad de oxígeno y otras medidas de soporte** (sueroterapia, alimentación por sonda nasogástrica, antibioterapia...). Las diferencias en cuanto a la gravedad de hospitalización por VRS fueron igualmente significativas en los pacientes neurológicos menores y mayores de 3 años de edad. Al comparar los **diferentes subgrupos de patología neurológica** se apreció, en los pacientes con **patología neuromuscular** menores de 3 años, **peor evolución clínica** durante el ingreso, con mayores requerimientos de oxígeno, días de estancia en la UCI y días totales de hospitalización. En los mayores de 3 años el peor curso evolutivo se dio en los que presentaban **encefalopatías estáticas o enfermedades cromosómicas** (entre ellos, los pacientes con síndrome de Prader-Willi), especialmente aquellos con hipotonía predominante. En este caso, no se alcanzó significación estadística probablemente por el escaso tamaño muestral de los distintos subgrupos de patología neurológica. En los pacientes con enfermedades neurológicas, independientemente de la edad, un factor común de riesgo fue la presencia de **hipotonía relevante y/o debilidad muscular**, así como tener una **alteración en la mecánica respiratoria y/o la deglución**.

De los resultados de este estudio se podría concluir que, durante las infecciones por VRS, los pacientes con **enfermedad neurológica grave** de base presentan un **peor curso evolutivo, mayor necesidad de recursos** durante el ingreso e **ingresos más prolongados**, que los pacientes sin enfermedad de base, **independientemente de su edad**. El **subgrupo** de pacientes con **enfermedades neuromusculares y/o procesos en los que la hipotonía es relevante** constituyen **el subgrupo más vulnerable**.

En la actualidad la **profilaxis activa frente a VRS en niños con enfermedad neurológica de base no es una práctica habitual**. En este estudio tan sólo el 5,2 % de los niños < 3 años y ningún niño > 3 años había recibido palivizumab. Por todo ello, se hace necesario plantear en esta población de riesgo, nuevos protocolos de actuación para prevenir las infecciones respiratorias por VRS dado que su curso grave podría descompensar la delicada situación basal del paciente. (15).

Los resultados de este estudio apoyan la necesidad de plantear la posibilidad de **ampliar la inmunoprofilaxis con palivizumab** a niños que, a día de hoy no la reciben, como son los **pacientes con determinadas enfermedades neurológicas**

graves que, en caso de infección por VRS, se verían beneficiados por esta medida al ver reducidos los riesgos de hospitalización la gravedad de la misma. En este sentido, ya en el estudio Delphi publicado en 2014, en *Pediatric Pulmonology* (4), se plantean unas recomendaciones **por consenso de panel de expertos**, sobre la utilización **de palivizumab fuera de la guía** incluyendo a los **pacientes con enfermedades neuromusculares** (“se recomienda administración de palivizumab en pacientes con enfermedad neuromuscular hasta los 12 meses de edad, al inicio de la temporada epidémica, o hasta los 24 meses si el paciente presenta una hipotonía marcada”).(4)

Propuesta de Recomendaciones

Se recomiendan en los niños con enfermedades neurológicas graves, especialmente en aquellos con enfermedades neuromusculares o con enfermedades que cursan con hipotonía y debilidad de la musculatura respiratoria, las siguientes **medidas higiénicas para tratar de prevenir las infecciones respiratorias por virus**:

- Lavado frecuente de manos
- Limitar visitas/contacto con personas con síntomas respiratorios y evitar ambientes con alto riesgo de contagio
- Evitar la exposición al tabaco

El palivizumab reduce la tasa de hospitalización por VRS, pero no evita la infección en todos los casos, y no previene el resto de infecciones virales de vías bajas relacionadas, por lo que es importante **enfatizar las medidas higiénicas**.

Se recomienda la **profilaxis con palivizumab**, para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior producidas por VRS, durante los períodos previstos de riesgo de infección por VRS, en:

- Pacientes **menores de 3 años** de edad afectos de **enfermedades neuromusculares con hipotonía marcada y/o debilidad muscular respiratoria**
- Pacientes **menores de 3 años** de edad afectos de **encefalopatías estáticas o enfermedades cromosómicas que presentan hipotonía marcada** (Ej: Prader Willi)

En los casos en que esté indicada la profilaxis con palivizumab se recomienda administrarla en el período de **octubre a marzo**, en **dosis única mensual intramuscular a 15mg/Kg** (total de 5 dosis).

En los casos en que esté indicado, la administración del palivizumab en domicilio podría mejorar el cumplimiento y disminuiría el número de las ya elevadas visitas al hospital.

Se hace imprescindible la comunicación y coordinación entre los servicios de Neurología, Neumología y enfermería, responsables del paciente, para anticipar y prevenir las infecciones

por VRS.

BIBLIOGRAFIA

1. Nair H, Nokes DJ, Gesser BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1545-55.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140: 543-6.
3. Recomendaciones de Uso de Palivizumab para la prevención de las hospitalizaciones por infección grave por virus respiratorio sincitial. Guía del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Octubre 2012.
4. Gaboli M, Asensio de la Cruz O, Barrio Gómez de Agüero MI et al. Use of Palivizumab in Infants and young children with severe respiratory disease: A Delphi Study. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: 490-502.
5. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody reduces hospitalization for respiratory syncytial virus infection in highrisk infants. *Pediatrics*. 1998;102: 531-7.
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143: 532-40.
7. Paes B, Manzoni P. Special populations: Do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Hum Dev*. 2011; doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.012
8. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, et al. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J*. 2011;18:e10-e19.
9. Brigitte F. Special populations. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(suppl 1):21-2.
10. Simon A, Prusseit J, Müller A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with Neuromuscular Impairment. *Open Microbiol J*. 2011;5:155-8.
11. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. Chronic Diseases, Chromosomal Abnormalities, and Congenital Malformations as Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Hospitalization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:810-7.
12. Wilkesman A. et al. DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection an neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 485-91.
13. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009;94:99-103.
14. Boyce TG. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000;137: 865-70.
15. Felipe A, Macaya A, Nascimento A, et al. "Estudio Epidemiológico para evaluar la gravedad de la infección por VRS en pacientes con enfermedad neurológica severa". *www.neurologia.com Rev Neurol* 2016; 62 (Congr 2): C391.