

Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001

Grupo de Hospitales Benazuza

(An Esp Pediatr 2002; 56: 293-297)

Objetivo

Analizar la incidencia de hospitalización por bronquiolitis en los recién nacidos tratados con palivizumab en Andalucía.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de 283 recién nacidos y lactantes que recibieron tratamiento profiláctico con palivizumab en Andalucía en la epidemia de bronquiolitis 2000-2001. Realizamos un estudio descriptivo de la hospitalización por bronquiolitis, clasificando los pacientes por grupos de edad gestacional y según padecieran o no displasia broncopulmonar (DBP).

Resultados

El 86,9 % de los pacientes tratados tenían 32 o menos semanas de gestación (el 63 % menos de 30 semanas), y el 38,4 % DBP. Fueron hospitalizados por bronquiolitis el 10,6 % de los recién nacidos tratados con palivizumab, siendo el 3,9 % producidos por el virus respiratorio sincitial (VRS) (4,8 % VRS [+] en pacientes con DBP y el 3,5 % VRS [+] en pacientes sin DBP).

En relación a los prematuros entre 31-32 semanas de gestación, los recién nacidos menores de 31 semanas de gestación tratados con palivizumab son hospitalizados con mayor frecuencia por bronquiolitis (13,3 % frente a 6,3 %, $p < 0,05$) y es 3 veces más frecuente la hospitalización por VRS (5 % frente a 1,6 %, $p < 0,05$).

La edad al ingreso fue de $5,8 \pm 3,2$ meses, la estancia hospitalaria fue menor en bronquiolitis VRS (+) (6,7 frente a 7,6 días, $p > 0,10$) y precisaron ingreso en UCI el 0,7 % de los pacientes (50 % VRS [+]). Se observó algún efecto secundario en el 5,1 % de los casos.

Conclusión

Las grandes diferencias en los antecedentes perinatales de la población que recibe quimioprofilaxis pueden explicar la diferente eficacia de palivizumab observada en diferentes estudios.

Palabras clave:

Bronquiolitis. Quimioprofilaxis. Palivizumab. Hospitalización. Virus respiratorio sincitial.

IMMUNOPROPHYLAXIS WITH PALIVIZUMAB IN ANDALUSIA (SPAIN). RESULTS OF THE 2000-2001 RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS EPIDEMIC

Objective

To assess the hospitalization rate for bronchiolitis in newborns treated with palivizumab in Andalusia.

Patients and methods

We performed a prospective study of 283 neonates and infants who received prophylaxis with palivizumab in Andalusia during the 2000-2001 bronchiolitis epidemic. We also performed a descriptive study of hospitalization for bronchiolitis, classifying patients according to gestational age and whether they had bronchopulmonary dysplasia (BPD).

Results

Most (86.9 %) of the treated patients were born before week 32 of gestation (63 % before week 30) and 38.4 % developed BPD. A total of 10.6 % of palivizumab-treated newborns were hospitalized for bronchiolitis, of which 3.9 % was caused by respiratory syncytial virus (RSV) (4.8 % of patients with BPD and 3.5 % of those without BPD were RSV-positive).

Compared with preterm neonates born in weeks 31 or 32 of gestation, palivizumab-treated newborns born before week 31 showed a higher hospitalization rate for bronchiolitis (13.3 % vs 6.3 %; $p < 0.05$) and that for RSV was three times higher (5.0 % vs 1.6 %; $p < 0.05$). Age at admission was 5.8 ± 3.2 months. Length of hospital stay was shorter in RSV-positive patients with bronchiolitis (6.7 vs 7.6 days; $p > 0.10$). Admission to the intensive care unit was required in 0.7 % of patients and in 50 % of those who were RSV-positive. Adverse effects were observed in 5.1 % of palivizumab-treated patients.

Conclusion

The marked differences in the perinatal antecedents of patients receiving immunoprophylaxis may explain the variations in the efficacy of palivizumab reported in available studies.

Correspondencia: Dr. A. Bonillo Perales.

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Paraje Torrecárdenas, s/n. Almería.

Correo electrónico: abonillop@telefonica.net

Recibido en octubre de 2001.

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

Key words:**Bronchiolitis. Immunoprophylaxis. Palivizumab. Hospitalization. Respiratory syncytial virus.****INTRODUCCIÓN**

La bronquiolitis se caracteriza por ser el primer episodio de disnea respiratoria de comienzo agudo en un paciente menor de 24 meses de edad, con signos previos de enfermedad respiratoria viral (obstrucción nasal y/o rinorrea con frecuencia acompañados de tos, sibilancias, fiebre o conjuntivitis); especialmente frecuente durante la temporada epidemiológica de infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) (entre los meses de noviembre y abril).

La bronquiolitis es causa de hospitalización en nuestro país del 3,5% de los recién nacidos^{1,2} y del 15 al 20% de los recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de gestación³. La gran repercusión asistencial de la bronquiolitis (en nuestro país ocasionada por el VRS en el 65-70% de los casos³) y la actividad investigadora sobre la profilaxis de esta infección, ha generado que en los últimos 4 años se disponga de un anticuerpo monoclonal humanizado frente al VRS (palivizumab) que ha demostrado su eficacia en la prevención de la infección por VRS en recién nacidos prematuros menores de 36 semanas de gestación, al reducir en el 55% su incidencia de hospitalización (del 10,6 al 4,8%)⁴. Estudios recientes en grandes poblaciones de recién nacidos prematuros menores de 36 semanas de gestación tratados con palivizumab describen una incidencia de hospitalización del 2,3%, siendo del 4% en los afectados de displasia broncopulmonar⁵.

Dado que en España la hospitalización por bronquiolitis por VRS es muy diferente entre las diferentes comunidades autónomas³ y ello puede repercutir en los resultados de eficacia de la quimioprofilaxis con palivizumab, nos propusimos describir y analizar los resultados de la quimioprofilaxis en Andalucía durante la epidemia de bronquiolitis 2000-2001.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico en 12 hospitales (Grupo Benazuza) de los recién nacidos que recibieron palivizumab en Andalucía durante la epidemia de bronquiolitis 2000-2001. Los criterios de selección de los pacientes que recibieron quimioprofilaxis en los diferentes hospitales del Grupo Benazuza siguieron las recomendaciones nacionales⁶ e internacionales⁷ de la utilización de palivizumab, excepto en 3 hospitales (el 15% de los pacientes analizados) cuya administración dependió fundamentalmente de la aprobación económica de las diferentes comisiones clínicas y gerencias de los hospitales (2 hospitales realizaron quimioprofilaxis sólo a recién nacidos prematuros menores de 31 semanas de gestación y en un hospital a menores de 29 semanas de gestación).

La quimioprofilaxis se realizó entre noviembre del año 2000 y marzo de 2001. En los pacientes que recibieron palivizumab (15 mg/kg, por vía intramuscular, 1 dosis mensual) se analizaron los siguientes datos: *a)* de la historia neonatal: sexo, edad gestacional y peso al nacimiento, patología durante el período neonatal (necesidad o no de ventilación mecánica, presencia o no de displasia broncopulmonar [DBP] o cardiopatía congénita); *b)* en el seguimiento prospectivo se revisaron todos los pacientes al menos durante cada administración de palivizumab y se monitorizaron: número de dosis con palivizumab, efecto secundario tras la administración de palivizumab, ingreso hospitalario o no por bronquiolitis, etiología de la bronquiolitis (VRS [+] o VRS [-], inmunofluorescencia directa o cultivo viral), y *c)* diferentes variables durante la hospitalización por bronquiolitis (edad y peso al ingreso, días de hospitalización, necesidad o no de oxígeno suplementario, días de oxigenoterapia, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica).

Se consideraron criterios de ingreso hospitalario una puntuación en la escala de Downes superior a tres con alguna de las siguientes situaciones: saturación transcutánea de oxígeno inferior al 95% respirando aire ambiente, frecuencia respiratoria superior a 70 resp./min, presión parcial de CO₂ (pCO₂) capilar mayor de 50 mmHg, cianosis, apneas, deshidratación, incapacidad para la alimentación domiciliar. Los criterios de ingreso en UCI fueron los siguientes: necesidad de ventilación mecánica, escala de Downes > 7, pCO₂ > 70 mmHg, saturación transcutánea de oxígeno inferior al 92% con FiO₂ > 0,5 o signos clínicos de fracaso cardiorrespiratorio a pesar de administrar O₂ con FiO₂ > 0,5 (bradicardia, apneas repetidas, cianosis).

Se realizó un estudio descriptivo de los resultados y se clasificaron los pacientes en diferentes grupos de edad gestacional y según padecieran o no displasia broncopulmonar.

RESULTADOS

Se analizaron 283 de los 295 pacientes tratados con palivizumab en Andalucía entre noviembre del año 2000 y marzo de 2001. Tres pacientes fueron excluidos del estudio por haber cursado bronquiolitis antes de iniciar la quimioprofilaxis (dos de ellos VRS [+], uno de los cuales había precisado ingreso hospitalario) y 9 casos porque no se habían remitido al evaluador datos referidos a dichos pacientes (ninguno de ellos tenía criterios que recomendaban la quimioprofilaxis^{5,6} y ninguno precisó ingreso hospitalario).

El 95% de los pacientes analizados correspondió a recién nacidos menores de 12 meses de edad al inicio de la quimioprofilaxis y el 86,9% (n = 246) fueron recién nacidos prematuros de 32 o menos semanas de gestación. Las características de los pacientes analizados fueron las si-

guientes: sexo mujer, 46,8%, edad gestacional: 29,5 ± 2 semanas; peso al nacimiento, 1.327 ± 434 g; DBP, 38,4%; cardiopatías congénitas, 5,9%; precisando ventilación mecánica durante el período neonatal el 57,7% de los recién nacidos (media, 12,7 ± 25,4 días, mediana, 5 días).

La edad al inicio del tratamiento con palivizumab fue de 4,7 ± 3,3 meses, el número de dosis de palivizumab recibidas fue de 4,2 ± 1,3 dosis por paciente (el 75% recibieron tres o más dosis), registrándose efectos secundarios tras la administración de palivizumab en el 5,1% de los casos, siendo el exantema el efecto secundario más frecuente (ningún efecto grave).

El 10,6% (n = 30) de los recién nacidos que recibieron quimioprofilaxis fueron hospitalizados en Andalucía por bronquiolitis, confirmándose positividad al VRS en el 3,9% de los casos (n = 11). Las hospitalizaciones por infección VRS (+) se produjeron entre la última semana de noviembre y la primera semana de abril. Dos hospitales que realizaron quimioprofilaxis a 74 recién nacidos y lactantes (el 26% de la muestra estudiada) presentaron el 9,6% de hospitalizaciones VRS (+) y acumularon el 58% de todos los ingresos de Andalucía en pacientes tratados con palivizumab. Al ingreso por bronquiolitis VRS los pacientes presentaron una edad media de 5,8 ± 3,2 meses y 5.070 ± 2.067 g de peso. La estancia de pacientes con bronquiolitis VRS (+) fue menor que la de pacientes VRS (-) (6,7 frente a 7,6 días, p > 0,10), ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) el 0,7% de los pacientes (n = 2, 1 VRS [+]) y precisó ventilación mecánica un paciente (0,35%, VRS [+]). Sólo un paciente reingresó por bronquiolitis (VRS [-]).

En las tablas 1 y 2 se describen las características globales y por edad gestacional de los pacientes que recibieron quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía según diferentes estudios publicados^{4,5}. Las indicaciones de quimioprofilaxis en recién nacidos mayores de 32 semanas de gestación correspondieron en el 50% de los casos a la existencia de displasia broncopulmonar y en 16 casos a recién nacidos prematuros mayores de 32 semanas de gestación con otros factores de riesgo de infección por VRS (asistencia a guarderías o hermano menor de 4-5 años, neumopatía previa, etc.).

Entre los hospitalizados por bronquiolitis el 36,7% fueron VRS (+), el 53,3% VRS (-) y no se les realizó detección de VRS al 10% de los pacientes, por lo que la hospitalización estimada (10% de VRS desconocido) por VRS en pacientes tratados con quimioprofilaxis es del 4,2%. Hospitalizaron por bronquiolitis VRS (+) el 4,8% de los pacientes con displasia broncopulmonar y el 3,5% de los recién nacidos sin displasia broncopulmonar.

Los recién nacidos de 30 o menos semanas de gestación presentaron mayor porcentaje de ingresos por bronquiolitis (13,3%) y mayor incidencia de bronquiolitis por VRS (5%) que los recién nacidos de 31-32 semanas de gestación (6,3% frente a 1,6%) (tabla 1).

TABLA 1. Hospitalización por bronquiolitis en recién nacidos que recibieron quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía

Edad gestacional	Pacientes	DBP%	CC%	Ingresos por bronquiolitis %	Ingresos VRS (+) %
Todos	n = 283	38,4	5,9	10,6	3,9
< 29 SG	38,5%	48	6,2	11,2	2,8
29-30 SG	26,8%	39,2	5,6	16,0	8,0
31-32 SG	23%	14,7	1,7	6,7	1,6
> 32 SG	11,5%	50	6,7	3,2	3,2

VRS: virus respiratorio sincitial.

TABLA 2. Profilaxis con palivizumab en diferentes estudios. Características de los recién nacidos y resultados

	Impact-RSV ⁴	Andalucía	Sorrentino y Powers ⁵
Nº de pacientes	1.002	283	1.839
Recién nacidos < 33 semanas de gestación	83,8%	84,8%	-
DBP o EPC*	53,2%	38,4%	21,9%*
Cardiopatía congénita	-	5,9%	2,2%
Edad al inicio palivizumab	5,7 meses	4,7 meses	5,3 meses
Ingresos respiratorios o por bronquiolitis*	16,1%	10,6%*	10,4%
Ingresos VRS (+)	4,8%	3,9%	2,3%
Ingresos VRS (+) en recién nacidos con DBP o EPC*	7,9%	4,8%	4%*
Días hospital VRS (+)	7,5	6,7 ± 3,9	8,7 ± 13

DBP: displasia broncopulmonar; EPC: enfermedad pulmonar crónica;

VRS: virus respiratorio sincitial.

*Síntomas de bronquiolitis.

DISCUSIÓN

El único ensayo clínico de gran tamaño muestral para valorar con la máxima evidencia científica la utilidad de palivizumab en la profilaxis de la hospitalización por bronquiolitis por VRS ha sido el Impact-RSV⁴, el cual describe una tasa de hospitalización por bronquiolitis VRS (+) en el 4,8% de la población tratada con palivizumab, siendo su eficacia inferior en pacientes afectados de displasia broncopulmonar. La casi simultánea publicación del estudio Impact-RSV⁴ y las recomendaciones internacionales sobre la utilización de palivizumab⁷ no permite por motivos éticos diseñar nuevos ensayos clínicos multicéntricos. Algunos estudios de gran tamaño realizados en prematuros⁵ han observado incidencias de hospitalización en niños tratados con palivizumab inferiores a las del estudio Impact-RSV (tabla 2).

En Andalucía los pacientes que recibieron quimioprofilaxis con palivizumab presentaron edades gestacionales y prevalencia de displasia broncopulmonar intermedia entre el estudio Impact-RSV⁴ y el estudio de Sorrentino y

Powers⁵ (siendo más próximas a las del estudio Impact-RSV) (tabla 2), y probablemente por ello nuestras tasas de hospitalización por bronquiolitis VRS (+) (3,9%) son intermedias a las observadas en ambos estudios (4,8% frente a 2,3%).

En España hospitalizan por infección respiratoria VRS (+) el 9% de los prematuros de 32 o menos semanas de gestación³. Considerando los reingresos VRS (+) y extrapolando la positividad VRS a todas las bronquiolitis en las que no se buscó la infección VRS, la cifra máxima de hospitalizaciones VRS (+) en prematuros de 32 o menos semanas de gestación sería del 13,4%³. Para el mismo grupo de edad gestacional (menores de 33 semanas de gestación) el 11,6% de los recién nacidos tratados con palivizumab han precisado hospitalización por bronquiolitis en Andalucía, siendo la incidencia de bronquiolitis VRS (+) del 4,13%. El porcentaje de ingresos (13% frente a 6,1%) y la positividad al VRS (4,8% frente a 2,1%) fue superior en recién nacidos menores de 31 semanas de gestación (tabla 1).

Si comparamos nuestros resultados (con todas las limitaciones que ello conlleva) con el estudio multicéntrico nacional del Grupo Iris³, la quimioprofilaxis con palivizumab reduce la hospitalización por infección VRS (+) en el 54% (del 9 al 4,13%), cifra que coincide con el 55% observada en el estudio Impact-RSV³ (realizada en prematuros menores de 36 semanas de gestación). Según estos resultados en nuestro país sería necesario tratar (NNT) entre 11 y 20 recién nacidos menores de 33 semanas de gestación para prevenir un ingreso hospitalario VRS (+) (NNT = 11 para el descenso de hospitalización máxima estimada del 13,4 al 4,13%, y NNT = 21 para los casos de infección VRS confirmada, descenso de hospitalización del 9 al 4,13%); cifras probablemente sobredimensionadas si se consideran los peores antecedentes perinatales de nuestros recién nacidos en relación a los prematuros estudiados por Carbonell et al³, la exclusión en dicho estudio de pacientes de alto riesgo (< 28 semanas de gestación) que estaban recibiendo tratamiento con palivizumab, y quizá la mayor tendencia a la hospitalización observada en algunos de nuestros centros sanitarios.

La mayor hospitalización por bronquiolitis (y por VRS) observada en grandes prematuros (< 31 semanas de gestación) en relación a los prematuros entre 31 y 32 semanas de gestación^{1,8}, también se observa en prematuros tratados con palivizumab (tabla 1), lo cual sugiere que la relación coste-efectividad de la quimioprofilaxis es probablemente muy diferente en ambos grupos de recién nacidos⁸.

La tolerancia de palivizumab es buena, registrándose efectos secundarios en el 5,1% de los casos, siendo el exantema el efecto secundario más frecuente (ningún efecto grave). Si bien sólo se informó de la existencia o no de efecto secundario en 165 casos, el porcentaje de efectos adversos observados es semejante al 6,9% regis-

trado por Grootuis⁹, describiéndose la fiebre, nerviosismo y reacción local en el punto de punción como los efectos más frecuentemente observados tras la administración de palivizumab⁴.

Puede concluirse que en Andalucía se han seleccionado para quimioprofilaxis con palivizumab recién nacidos muy inmaduros (63,6% tenían 30 o menos semanas de gestación) y con alta incidencia de displasia broncopulmonar; sugiriendo nuestros resultados que las grandes diferencias en los antecedentes perinatales de la población que recibe palivizumab puede explicar la distinta eficacia observada en diferentes estudios⁵.

Estudios de cohortes prospectivos que se están desarrollando por el Grupo de Hospitales Benazuza (sin restricciones económicas gerenciales) nos permitirán conocer con mayor precisión la morbimortalidad evitada por palivizumab en los recién nacidos prematuros de nuestra comunidad autónoma y los grupos de recién nacidos en los que la quimioprofilaxis es más efectiva.

Grupo de Hospitales Benazuza: Antonio Bonillo, Javier Díez-Delgado y María del Rosario Jiménez del Hospital Torrecárdenas de Almería. Joaquín Ortiz del Hospital General de Jerez. Mercedes Zapatero y M.^a José Párraga del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Eduardo Narbona del Hospital Clínico Universitario de Granada. Luis Moltó, Máximo Martínez, José Miguel Cañizares y Rafael Robles del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Antonio Losada del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. Leticia Millán y Felipe González del Hospital General de Jaén. Antonio Torres del Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda. Juan Antonio Ruiz del Hospital Costa del Sol de Marbella. Encarnación Pilar y Javier Pérez del Hospital Universitario Materno-Infantil de Málaga. Guadalupe Pérez, Martín Navarro y Carlos Sáez del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Consuelo García y Antonio Gutiérrez del Hospital de Valme de Sevilla. Antonio Pérez del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria MR, Batlles Garrido J et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 527-532.
2. Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 379-383.
3. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Gotero A, Doménech E, Figueras-Aloy J, Fraga JM y Grupo de Estudio IRIS. Rehospitalización because of respiratory syncytial virus infection in preterm infants younger than 33 weeks of gestation: A prospective study. IRIS Stude Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 592-597.
4. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.

5. Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: Evaluation of outcomes from the 1998-1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1068-1071.
6. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-374.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IVIG. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-1216.
8. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks gestation earlier: Hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55-61.
9. Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial. Northern Hemisphere Expanded Access Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 628-630.