

# Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023

Recommendations on the use of palivizumab: update 2023

María J. Fattore<sup>1</sup> , Alejandro J. A. Maccarrone<sup>1</sup> , Mariana Brusadin<sup>1</sup> , María S. Arbio<sup>1</sup> ,  
Gladys Saá<sup>1</sup> , Grupo Palivizumab SAP\*

## RESUMEN

El presente documento es la actualización de las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría basadas en la revisión bibliográfica de los últimos años sobre el empleo del anticuerpo monoclonal contra el virus sincicial respiratorio (VSR), palivizumab, en grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar infección respiratoria grave. Se destaca la continua relevancia del VSR como agente causante de infecciones respiratorias agudas bajas e internaciones. Se revisó la epidemiología del VSR en el país tras la pandemia por COVID-19. Se discutieron los grupos de riesgo en los que se indica el uso de palivizumab según la condición de base, así como aspectos sobre su dosificación y futuras opciones terapéuticas.

**Palabras clave:** virus sincicial respiratorio; palivizumab; anticuerpos monoclonales; prevención de enfermedades; mortalidad.

## ABSTRACT

The current document is an update of the recommendations of the Sociedad Argentina de Pediatría based on a bibliographic review of publication from recent years on the use of the monoclonal antibody against respiratory syncytial virus (RSV), palivizumab, in groups of patients at high risk of developing severe respiratory infection. The continuing relevance of RSV as a causative agent of acute lower respiratory infections and hospitalizations are highlighted. The epidemiology of RSV in the country after the COVID-19 pandemic was reviewed. The risk groups in which the use of palivizumab is indicated according to the underlying condition were discussed, as well as aspects of its dosing and future therapeutic options.

**Keywords:** respiratory syncytial virus; palivizumab; monoclonal antibodies; disease prevention; mortality.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10430>

**Cómo citar:** Fattore MJ, Maccarrone AJA, Brusadin M, Arbio MS, Saá G, Grupo Palivizumab SAP. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023. Arch Argent Pediatr. 2024;e202410430. Primero en Internet 18-JUL-2024.

<sup>1</sup> Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN), Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\* Integrantes del Grupo Palivizumab SAP listados al final de documento.

**Correspondencia para** María J. Fattore: [majofattore@gmail.com](mailto:majofattore@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 10-5-2024

**Aceptado:** 10-6-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa más común de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en lactantes y niños pequeños en todo el mundo.<sup>1</sup> Se estima que el VSR es responsable de aproximadamente un tercio de las muertes en el primer año de vida.<sup>2</sup>

El riesgo de hospitalización por VSR en los 2 primeros años de vida es del 1-4 % en lactantes sanos.<sup>3</sup> Sin embargo, determinados grupos de pacientes presentan mayor riesgo de hospitalización, con tasas de incidencia del 4,3 % para los lactantes prematuros (PT), el 13,8 % para pacientes con displasia broncopulmonar (DBP), el 11,5 % para cardiopatías congénitas (CC), el 11,7 % para enfermedades crónicas complejas y el 6,8 % en niños con fibrosis quística (FQ).<sup>3</sup>

La IRAB juega un papel importante en la mortalidad comunitaria. La tasa de mortalidad infantil comunitaria por VSR en Argentina es más alta que las reportadas en países industrializados (0,27 muertes/1000 nacidos vivos).<sup>4</sup>

El impacto de la infección de VSR es alto en pacientes con alto riesgo (AR), sobre todo en menores de 1 año (más específicamente en menores de 6 meses)<sup>5</sup>, que tienen mayor probabilidad de padecer IRAB grave.<sup>6,7</sup>

Es sabido que, en los PT, los lactantes con CC y otros subgrupos específicos, el riesgo de internación está aumentado, pero la mayoría de los casos graves afectan a los niños menores previamente sanos.<sup>8</sup>

Existe evidencia de alta calidad demostrada de que el palivizumab (PVZ) es efectivo en la reducción del número de hospitalizaciones y de ingresos en terapia intensiva en pacientes de AR, aunque no tiene impacto en la mortalidad.<sup>9</sup> En un estudio observacional de un año de profilaxis con PVZ en lactantes con riesgo de infección por VSR en América Latina, se ha demostrado que la tasa de internación fue baja, del 2,9 %, frente a dos cohortes históricas de lactantes sin profilaxis con PVZ que tenían tasas de hospitalización por VSR del 26 % y el 29 %.<sup>10,11</sup>

Hay consenso en recomendar el uso de PVZ durante la temporada de circulación de VSR en pacientes con AR de infecciones graves por este virus.<sup>1,3,4,12</sup>

## Objetivo

Actualizar las recomendaciones, con el fin de establecer cuáles son las indicaciones actuales para el PVZ en poblaciones con AR.

## Objetivos secundarios

Establecer el número de dosis y determinar las poblaciones de riesgo que se verían beneficiadas por el uso de PVZ.

## MÉTODO

Revisión bibliográfica de los últimos datos de PVZ. Las fuentes secundarias de búsqueda bibliográfica utilizadas fueron MEDLINE, PubMed, Cochrane, LILACS. Los términos MeSH más frecuentes: *virus sincicial respiratorio*, *palivizumab*, *anticuerpos monoclonales*, *vacunas*, *prevención*, *mortalidad VSR*. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), estudios epidemiológicos nacionales, guías de práctica clínica (GPC), guías de recomendaciones de otros países hasta agosto de 2023.

## DISCUSIÓN

### 1. Virus sincicial respiratorio: epidemiología en Argentina pospandemia

El VSR es un virus ARN que pertenece al género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Se han identificado dos tipos de VSR (A y B), que generalmente circulan de manera conjunta.<sup>12,13</sup>

Los seres humanos son la única fuente de infección y la transmisión del virus ocurre por contacto directo o cercano con secreciones contaminadas, objetos contaminados o fómites.<sup>14</sup>

La pandemia por COVID-19 ha alterado los patrones de circulación viral, con una disminución drástica de los casos de VSR en 2020 y una recuperación de la estacionalidad dos años después.

En la temporada 2023, dentro de la región de las Américas, el estado de la subregión sur ha presentado un aumento temprano de la actividad del VSR. La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud ha emitido una alerta epidemiológica en la que recomendó fortalecer e integrar la vigilancia de la gripe, el VSR y el SARS-CoV-2, adoptando las medidas necesarias para la prevención y el control de casos graves.<sup>15</sup>

En Argentina, la circulación del VSR se observa entre las semanas epidemiológicas (SE) 15-18 hasta la semana 40, con un claro predominio estacional (aproximadamente de mediados de abril a fines de septiembre).

En 2023, se ha observado un aumento temprano de la actividad de los virus respiratorios

y las hospitalizaciones asociadas, principalmente en niños menores de 2 años, que alcanzó niveles previos a la pandemia. Se detectó un incremento en la positividad para VSR desde la SE 13, con un aumento pronunciado, y una positividad mayor en la SE 21, en comparación con los años anteriores, aunque no fueron superados los picos de positividad alcanzados en las temporadas 2018 y 2021<sup>16</sup> (Figura 1). En un total de 120 muestras de pacientes internados menores de 2 años, provenientes de distintas jurisdicciones del país, 104 correspondieron al subtipo A del VSR.

Se recomienda comenzar la campaña de aplicación de PVZ operativamente desde mediados de abril hasta fines de septiembre, adecuándose según vigilancia epidemiológica.

## 2. Inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales

Durante más de 20 años se ha realizado de forma muy eficaz profilaxis de la infección por VSR con un anticuerpo monoclonal, PVZ, usado en poblaciones de AR de presentar un proceso grave o muy grave de IRAB por VSR.

El PVZ confiere inmunidad contra el VSR, actuando contra el sitio antigénico A de la proteína F viral. Inhibe la fusión celular inducida por el virus. Alcanza niveles séricos y tisulares protectores con una vida media de 18-20 días.<sup>1,12,17</sup>

El Ministerio de Salud de la Nación desarrolló a partir del año 2007 una prueba piloto; años más tarde se transformó en una política pública

denominada “Estrategia integral de prevención de infecciones respiratorias en PT y CC”. Fue destinada a pacientes asistidos en los consultorios de seguimiento de recién nacido de AR (CSRNAR) del sector público. A partir del año 2011 fue expandida a todo el país y alcanzó una cobertura de alrededor del 70 % de la población objetivo.<sup>17,18</sup> Según datos proporcionados por la Dirección de Salud Perinatal y Niñez, al 2022 se han inmunizado un total de 20 585 prematuros de AR (Figura 2).

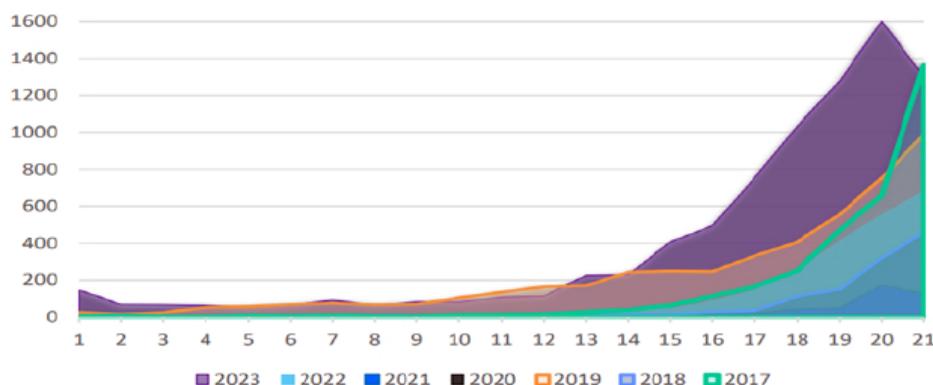
La dosis recomendada de PVZ es de 15 mg/kg/dosis intramuscular, con un máximo de hasta 5 dosis en época estacional, según vigilancia epidemiológica.<sup>1,19</sup> La administración es cada 28-30 días, debido a que sus concentraciones medias mínimas descienden, y baja la eficacia en la cobertura.

Se recomienda recibir la primera aplicación de PVZ 48-72 horas antes del alta a los niños internados que pertenecen a grupos de AR que nacieron durante los meses de circulación viral.<sup>4,19</sup>

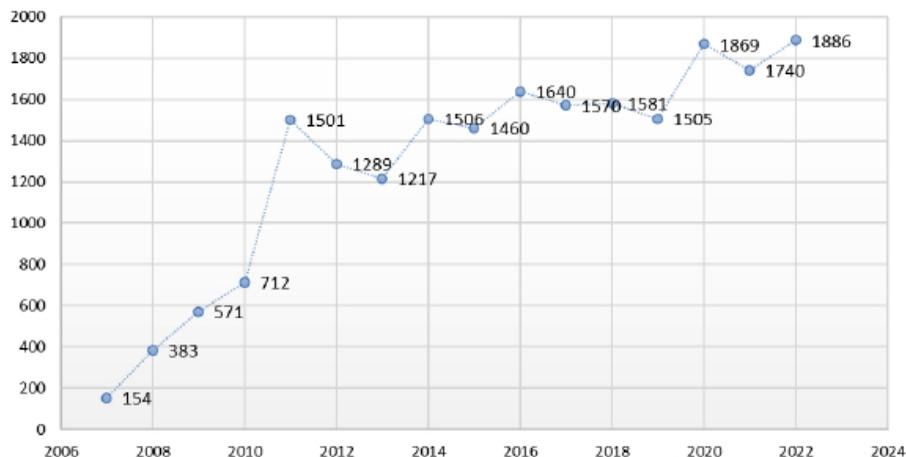
La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron transitorias, de tipo leves a moderadas (eritema en el sitio de la inyección, fiebre e irritabilidad son los efectos más frecuentemente reportados).<sup>12</sup> Se debe administrar con precaución en pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad aguda grave con la primera administración, que presenten plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a que la vía administración es intramuscular.

No se ha evidenciado interferencia en la

**FIGURA 1. Casos de virus sincicial respiratorio según semana epidemiológica. Semanas epidemiológicas 1 a 21. Año 2017-2023 Argentina**



Fuente: Elaboración del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología basada en información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0).

**FIGURA 2. Pacientes recién nacidos prematuros inmunizados al inicio de la campaña anual por el Ministerio de Salud de la Nación 2007-2022**

RNPT: recién nacidos prematuros. PVZ: palivizumab.

Fuente: Datos proporcionados por la Dirección de Salud Perinatal y Niñez. Ministerio Salud de la Nación Argentina.

respuesta a las vacunas con la aplicación de PVZ de manera simultánea o diferida. Se recomienda la inmunización simultánea de vacunas para garantizar el cumplimiento del calendario de vacunación.<sup>20</sup>

No está indicado el uso de PVZ como tratamiento en caso de infección aguda a VSR. Hasta el momento, no existe evidencia de que, frente a una situación de brote en la terapia neonatal, la administración de PVZ impida la diseminación. Los pacientes que se encuentran recibiendo inmunoprofilaxis y presentan infección por VSR deben continuar recibiendo el esquema iniciado.<sup>1,20</sup>

### 3. Recomendación de uso de palivizumab para la población de niños y niñas de Argentina

Las poblaciones beneficiadas por el uso del anticuerpo se encuentran ampliadas en la *Tabla 1*. Se describen las modificaciones relacionadas a la bibliografía actualizada.

Múltiples estudios han demostrado que extender la edad de profilaxis a los recién nacidos de 32-34<sup>+6</sup> semanas, menores de 10 semanas de vida al inicio la temporada de circulación y con 2 factores de riesgo adicionales –concurrancia a guardería, cero lactancia, hermanos o convivientes en edad escolar– reduce significativamente las hospitalizaciones de IRAB por VSR, en comparación con las recomendaciones previas de la Academia Americana de Pediatría de 2014.<sup>5</sup> Esto se debe al aumento observado en las tasas de

hospitalización en este subgrupo cuando se restringieron los criterios de profilaxis.

Se recomienda inmunizar a PT 32-34<sup>+6</sup> semanas, menores de 10 semanas de vida al inicio de temporada de circulación de VSR, con 2 o más factores de riesgo anteriormente descriptos.

#### Cardiopatías congénitas

Se recomienda la profilaxis PVZ en menores de 1 año con CC hemodinámicamente significativas (CCHS): comunicación interventricular, canal auriculoventricular, *ductus* arterioso persistente, tetralogía de Fallot, tronco arterioso, anomalía de implantación de las coronarias, ventrículo único, CC reparadas quirúrgicamente con defectos residuales significativos y miocardiopatías.<sup>21</sup> También en niños menores de 2 años que se encuentren en lista de espera para trasplante cardíaco (TC) o hayan recibido un TC durante la temporada de circulación del VSR. Luego de la cirugía correctiva y, sin defectos residuales significativos, se suspende la profilaxis, porque se considera que el incremento de riesgo ha desaparecido. Si persisten defectos residuales y alteraciones hemodinámicamente significativas, debe repetirse la administración de PVZ, debido a la disminución de anticuerpos que se produce tras la cirugía con circulación extracorpórea.

En Argentina, no hay estudio que demuestre científicamente la necesidad de inmunizar a niños mayores de 1 año con CC; la experiencia dentro del Programa Nacional CC es que nunca se ha logrado completar la inmunización del

**TABLA 1. Recomendaciones de palivizumab para la población de niños y niñas****Recomendaciones de profilaxis con palivizumab en prematuros sin displasia broncopulmonar ni cardiopatía congénita**

- Edad gestacional <29 semanas y PN <1000 g, edad ≤12 meses al inicio de la estación VSR.
- Edad gestacional <32 semanas con PN <1500 g y ≤6 meses de edad cronológica al inicio de la estación VSR.
- Edad gestacional 32 a 34<sup>+6</sup> semanas, edad menor de 10 semanas de vida al inicio de la estación VSR con 2 factores de riesgo adicionales: concurrencia a guardería, cero lactancia materna, hermanos o convivientes en edad escolar.

**Recomendación de profilaxis con palivizumab en pacientes con displasia broncopulmonar**

- Todos en el primer año de edad cronológica.
- En el segundo año, es recomendable hacer profilaxis en pacientes que hayan requerido tratamiento (suplemento de O<sub>2</sub>, broncodilatadores, diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación de VRS o que sean dados de alta durante ella.

**Recomendación de profilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatías congénitas**

- Niños de edad <12 meses con CCHS, miocardiopatías, al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Niños de <2 años con CC en lista de trasplante cardíaco o que hayan recibido un trasplante cardíaco durante la temporada de circulación del VSR.

CCHS: manifestada por insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento, pacientes con hipertensión pulmonar moderada o grave, o aquellos que presentan cianosis. Luego de la cirugía correctiva y sin defectos residuales significativos, suspender profilaxis.

**Otras poblaciones que podrían considerarse candidatas a PVZ (ver descripción en texto)**

- Síndrome de Down: si presentan comorbilidades como CC o prematuridad.
- Enfermedades neuromusculares graves <2 años de edad con AR de IRAB; insuficiencia respiratoria o alteración del mecanismo de depuración de la vía aérea.
- Inmunodeficiencias combinadas graves.
- Hernia diafragmática congénita <2 años con otros factores de riesgo asociados (O<sub>2</sub> domiciliario; HTP moderada-grave).
- Fibrosis quística.\*
- Malformaciones pulmonares (VAS y/o parénquima).\*
- Enfermedad pulmonar intersticial.\*

\* Que reúnan criterios desarrollados en el texto evaluados por el especialista.

**Dosis:** 15 mg/kg en intervalos mensuales cada 28-30 días durante toda la estación VSR (máximo 5 dosis).

VRS: virus sincicial respiratorio. PN: peso al nacer. CCHS: cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. HTP: hipertensión pulmonar. VAS: vías aéreas superiores.

100 % de los niños ingresados en la campaña. Varios factores podrían identificarse para no alcanzar la cobertura deseada: la distancia, la corresponsabilidad y/o dificultades en el acceso.

**Síndrome de Down**

Estos lactantes presentan un riesgo significativamente mayor de IRAB grave por VSR, con aumento de las hospitalizaciones, mortalidad y soporte respiratorio comparados con la población pediátrica general.<sup>22</sup> Los estudios disponibles muestran resultados contradictorios sobre el beneficio clínico del uso profiláctico de PVZ en cuanto a la reducción de hospitalizaciones en esta población.<sup>23</sup> La evidencia sugiere utilizar PVZ de rutina en bebés con síndrome de Down, que presenten comorbilidades asociadas (ej.: PT - DBP - CC - etc.).<sup>23</sup>

**Enfermedades neuromusculares**

Los niños con enfermedades neuromusculares menores de 2 años tienen alto riesgo de

insuficiencia respiratoria y/o alteración de los mecanismos de depuración de la vía aérea, que generarían mayor hospitalización al presentar IRAB de mayor gravedad, con necesidad aumentada de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y asistencia respiratoria mecánica (ARM), en comparación con niños previamente sanos.<sup>24</sup> Las recomendaciones varían entre las diferentes sociedades y comités de expertos en cuanto al uso de PVZ.<sup>25</sup> Se recomienda aplicar PVZ a menores de 2 años con esta condición y características.

**Inmunodeficiencias**

Está bien establecido que se asocian a mayor morbimortalidad de IRAB por VSR,<sup>26</sup> y el riesgo de hospitalización en el primer año de vida es alto.<sup>27</sup> Este grupo es muy heterogéneo y faltan datos para poder establecer una recomendación firme a favor.<sup>28</sup> Se podría considerar la indicación en el caso de lactantes con inmunodeficiencia combinada grave menores de 1 año de vida.

### Hernia diafragmática congénita (HDC)

Se ha reportado que los lactantes con HDC presentan mayor riesgo de hospitalizaciones por IRAB.<sup>29</sup> Varios estudios controlados no han podido demostrar una reducción significativa de las tasas de hospitalización en pacientes con HDC que recibieron profilaxis PVZ en comparación con los que no la recibieron.<sup>30</sup> Se recomienda su uso en pacientes menores de 2 años, que presenten FR para IRAB grave por VSR, requieran oxigenoterapia o presenten hipertensión pulmonar moderada o grave.

### Fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, malformación congénita de la vía aérea, malformaciones pulmonares

Pacientes menores de 2 años que podrían tener beneficios de recibir tratamiento, sea por encontrarse en una etapa grave de su enfermedad en temporada de circulación de VSR, y/o presenten comorbilidades para IRAB grave con riesgo de insuficiencia respiratoria aguda o riesgo de vida deben ser evaluados en forma individual por el especialista para su indicación.<sup>31,32</sup>

## 4. Estrategias en prevención de infección del virus sincicial respiratorio pospandemia y el impacto futuro de las vacunas

Las medidas de prevención (*Tabla 2*) universales son de suma importancia, independientemente de los avances en cuanto

a la inmunización pasiva con los diferentes anticuerpos monoclonales, vacunas específicas para VSR y antivirales para su tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que la exposición posnatal al humo se asoció con un aumento del 300 % en las probabilidades (OR ajustada 4,19; IC95% 2,51-6,98) de contraer la enfermedad o de requerir hospitalización por VRS.<sup>33</sup>

### Jardines maternos

No hay evidencia científica sobre la asistencia a jardines maternos en niños y niñas con factores de riesgo biológicos para IRAB grave; sin embargo, se recomienda, de ser posible la no concurrencia el primer año de vida. Son necesarios estudios adicionales sobre la situación general de los centros de cuidado infantil, en materia de prevención de infecciones.<sup>34,35</sup>

### Lactancia

El efecto protector de la lactancia materna (LM) fue demostrado en múltiples estudios. Los niños que se alimentan con LM tienen casi 3 veces menos riesgos de ser internados por IRAB.<sup>36</sup> Un estudio que comparó la proporción de niños amamantados durante su primer año pudo demostrar que la LM es un factor protector contra las infecciones respiratorias, gastrointestinales y de oído, cuando era sostenida al menos 6 meses después del nacimiento.<sup>37</sup> El efecto protector de la LM exclusiva contra IRA durante el día 61 a

**TABLA 2. Medidas generales de prevención**

<b>Medidas de higiene personal</b>	Lavado de manos con jabón, mantener las uñas cortas, no higienizar chupetes con saliva del cuidador.
<b>Precaución con alimentos</b>	Higiene de manos antes de la extracción de leche humana y/o en la preparación de fórmulas.
<b>Ambientales</b>	Evitar la exposición al humo de cigarrillo, áreas en construcción, aerosolización de partículas y la humedad, el hacinamiento y visitas de personas enfermas. Estricta higiene de celulares, pisos y superficies. Se recomienda usar juguetes fáciles de desinfectar y que no retengan polvo. Ventilación ambiental natural.
<b>Capacitación a los cuidadores</b>	Sobre la prevención de infecciones respiratorias, y pautas de alarma ante la sintomatología de IRAB para no demorar la consulta.
<b>Medidas de prevención para tener en cuenta en los trabajadores de la salud</b>	Higiene de las manos con antiséptico. Uso de guantes descartables para los cuidados habituales y manejo de secreciones, y estériles para procedimientos invasivos. Barbijo y protección ocular. Evitar el desplazamiento de los pacientes fuera de la sala o la zona de aislamiento. Evitar procedimientos que generan aerosoles y que se asocian con el riesgo de transmisión de agentes patógenos. Inmunización completa en todo el personal de salud con vacuna antigripal, SARS CoV-2, triple bacteriana acelular.

IRAB: infecciones respiratorias agudas bajas.

180 de vida fue 4 veces más en comparación con los que no recibieron LM.<sup>38</sup> El metaanálisis de Lamberti *et al.* 2013 muestra que la LM reduce significativamente el riesgo de neumonía y muerte por neumonía en niños menores de 2 años. Los autores concluyen que la LM en los primeros 23 meses es una intervención clave para reducir la morbilidad infantil por neumonía.<sup>18</sup> En lactantes, disminuye la incidencia de infecciones respiratorias y de diarrea, reduciéndose el riesgo de hospitalización por ambas patologías en un 57 % y un 72 %, respectivamente<sup>39</sup> (Tabla 3).<sup>37-43</sup>

### Educación y vacunas

Educar a los cuidadores primarios sobre la prevención de infecciones respiratorias, para disminuir la posibilidad de contagio en RNAR, es una intervención de bajo costo y alto impacto. Se sugiere la vacunación completa de convivientes responsables del cuidado del RNAR, especialmente con triple bacteriana acelular, antigripal y SARS CoV-2. Se recomienda utilizar el calendario argentino de vacunación y vacuna séxtuple acelular en niños <1500 g de peso al nacer de acuerdo con la edad cronológica del niño.<sup>44,45</sup>

Con respecto a los puntos anteriormente mencionados, se mantienen las recomendaciones generales para las diferentes poblaciones de riesgo con respecto al documento publicado en el 2015.

### Nirsevimab

Este nuevo anticuerpo monoclonal tipo IgG1k humano recombinante de larga duración neutralizante de la conformación de prefusión de la proteína VSR con vida media de como mínimo 5 meses se administra en una dosis única, antes de la temporada del VSR. Está demostrada la eficacia y seguridad. Se abre la posibilidad de realizar inmunoprofilaxis a todos los lactantes sanos, además de ampliar a otros grupos de riesgo, para prevenir IRAB grave, fundamentalmente en el primer año de vida.<sup>46</sup> Este fármaco fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en diciembre de 2023.

### Vacunas contra el virus sincicial respiratorio

Se desarrolló una vacuna preF contra el VSR para ser aplicada en embarazadas. Los estudios demostraron su seguridad para prevenir

enfermedad grave por VSR en lactantes hasta los 6 meses de edad. Se observó una eficacia en lactantes del 69,4 % durante el período de seguimiento de 6 meses. Sus efectos secundarios fueron mayormente leves a moderados.<sup>47,48</sup> Fue aprobada para uso en embarazadas y autorizada por ANMAT para ser aplicada entre las semanas 32 y 36.

### CONCLUSIONES

Estas recomendaciones deben tomarse como guías generales. Se recomienda continuar usando PVZ en los grupos poblacionales categorizados de AR. La evidencia demuestra que es eficaz para disminuir la morbilidad y los días de hospitalización de los pacientes RNAR.

La bibliografía revisada muestra indicaciones contundentes para el empleo de PVZ en pacientes PT y con CC. Los prestadores públicos o privados deben arbitrar los medios para garantizar este estándar de cuidado.

Es fundamental que las madres reciban el apoyo para la LM, así como la capacitación continua de los cuidadores en medidas de prevención de IRAB. Para lograrlo, es de suma importancia el rol que tienen los efectores de salud para iniciar, establecer y mantener la LM, principal acción preventiva de las enfermedades respiratorias, para cumplimentar con este estándar de cuidado.

Estamos frente a un cambio transicional importante de una enfermedad que nos llevará al control del VSR en unos años. Los autores consideran que esta recomendación es dinámica, debe ser monitoreada en forma permanente y ajustarse a la situación epidemiológica nacional. ■

### Agradecimientos

Agradecemos el esfuerzo realizado, la contribución profesional y humana permanente, durante la realización del presente documento de la Lic. Aldana Ávila, la Lic. Ana Quiroga, la Lic. Marcela Arimany, la Dra. Patricia Fernández, la Dra. María Eugenia Olivetti y el Dr. Ricardo Nieto.

### GRUPO PALIVIZUMAB SAP

Gabriela Bertani, Lucrecia Bossi, Lidia Giúdice, Tania Piedrasanta, Diana Fariña, Etelvina Soria, Mariana Sorgetti, Néstor Vain, María J. Bosaleh, Eliana A. Medela, Manuela Dicembrino, María F. Lución, María del V. Juárez, Norberto Giglio, Guillermina Soraiz, Gonzalo Pérez Marc, Ana Urenda.

TABLA 3. Lactancia materna y virus sincicial respiratorio

Autor	Año	Metodología	Resultados
Branger B <sup>37</sup>	2023	Cuestionarios sobre alimentación, datos sociodemográficos y motivo de consulta a padres en urgencias pediátricas de 5 hospitales ubicados en Pays de Loire (Francia) en 2018 y 2019. Población: 741 lactantes.	La lactancia materna es un factor protector contra infecciones respiratorias, gastrointestinales y de oído cuando se da los primeros 6 meses de vida [OR = 0,53 (0,34-0,82); p = 0,004].
Kuriakose S <sup>38</sup>	2020	Estudio de cohorte prospectivo entre recién nacidos a término con >2500 g de peso al nacer, 2012. Según los hábitos de alimentación, se clasificaron en dos grupos. Fueron seguidos desde el día 61 hasta el día 180 de vida para evaluar los hábitos de alimentación y los episodios de IRA.	Los datos de este estudio confirmaron el efecto protector de la lactancia materna exclusiva contra IRA durante el día 61 a 180 de vida. La razón de probabilidad de tener IRA por falta de lactancia materna exclusiva entre los días 61 y 180 de vida fue de 3,863.
Frank NM <sup>39</sup>	2019	Grupo de estudio de 6861 niños entre 3 y 18 meses, y 5666 niños de hasta 4 años. El análisis se realizó mediante modelos de regresión logística con metodología de ecuación de estimación generalizada. Todos los modelos fueron ajustados por posibles variables de confusión.	La lactancia materna puede proteger contra múltiples enfermedades respiratorias y gastrointestinales agudas en algunos niños hasta por lo menos los 6 meses de edad. La duración de la lactancia materna exclusiva protege en cierto modo de la otitis media incluso después de que se ha interrumpido la lactancia.
Shakib J.H. <sup>40</sup>	2019	Estudio aleatorizado, observacional doble ciego, placebo-ensayo controlado de vacunación VSR-F durante el tercer trimestre del embarazo. Como subestudio del ensayo principal, se evalúa la leche materna en vacunados y receptores de placebo en 3 sitios de estudio en Bangladesh, Nueva Zelanda y Estados Unidos.	Altos niveles sostenidos de anticuerpos anti-VSR específicos en leche materna sugieren que la lactancia materna puede proporcionar protección contra el VSR al lactante. Se necesitan estudios adicionales para determinar el impacto inmunológico de la leche materna después de la inmunización materna VSR. Los anticuerpos neutralizantes específicos de VSR/A fueron 3 veces más altos en el calostro de los receptores de la vacuna VSR-F en relación con los controles (p 0,0333).
Civra A <sup>41</sup>	2021	Diseño no experimental transversal prospectivo de dos grupos. El calostro fue recolectado de madres de recién nacidos prematuros (N = 10) y los derivados extracelulares fueron purificados y caracterizados. Los derivados extracelulares se probaron <i>in vitro</i> contra el rotavirus y el virus respiratorio sincicial y el paso de la replicación viral fue inhibido.	Demostaron la actividad antiviral intrínseca del calostro humano contra el rotavirus y el virus respiratorio sincicial. Las vesículas extracelulares actúan interfiriendo con los primeros pasos del ciclo de replicación viral.
Mineva GM <sup>42</sup>	2022	Artículos seleccionados según los criterios establecidos de inclusión/exclusión para bebés de 0 a 12 meses de edad desde 2000 hasta 2021.	Esta revisión muestra que la lactancia materna exclusiva y parcial reduce la gravedad de la enfermedad, la duración de la estancia hospitalaria y el requerimiento de oxígeno suplementario.
Klein I <sup>43</sup>	2008	Estudio prospectivo de una cohorte mediante el uso de 2 estrategias diferentes: predictores del primer episodio de rehospitalización mediante análisis univariados y multivariados mediante regresión robusta de Poisson y número medio de rehospitalizaciones entre grupos mediante modelos binomiales negativos de regresión múltiple.	La lactancia materna disminuyó el riesgo de enfermedad pulmonar aguda grave en las niñas, pero no en los niños. Estos hallazgos sugieren que la protección de la leche materna no se otorga universalmente mediante la transferencia pasiva de inmunidad humoral (que debería ser indiferente al sexo), muestran que los síntomas respiratorios pueden ser susceptibles a una modulación inespecífica e identifican a las niñas lactantes prematuras no amamantadas como un grupo en riesgo de padecer enfermedad pulmonar aguda grave.

IRA: infección respiratoria aguda. VSR: virus sincicial respiratorio. N: número.

Los colaboradores del presente documento pertenecen a las siguientes afiliaciones:

*Área de Trabajo de Recién Nacidos de Alto Riesgo CEFEN:* GB, LB, LG, TP.; *CEFEN:* DF, ES, MS, NV.; *Comité de Cardiología:* MJB, EAM.; *Comité de Neumonología:* MD.; *Subcomisión de Epidemiología:* MFL, MVJ.; *Subcomisión de Investigación:* NG.

## REFERENCIAS

- Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN); Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, Cattaino A, Martín Alonso M, et al. Recomendaciones sobre el uso de Palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(1):84-8.
- Leone MB, Ponti DA, Fernández Berengeno MN, Grisolia NA, Aprea VP, Yazle de Puleio ML, et al. Pesquisa de virus respiratorios habituales en pacientes pediátricos ambulatorios, a dos años de la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):264-8.
- Krilov LR, Forbes ML, Goldstein M, Wadhawan R, Stewart DL. Severity and Cost of RSV Hospitalization Among US Preterm Infants Following the 2014 American Academy of Pediatrics of Pediatrics Policy Change. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):27-34.
- Caballero M, Bianchi AM, Diaz Grigaites S, de la Iglesia Niveyro P, Nuño A, Valle S, et al. Community Mortality Due to Respiratory Syncytial Virus in Argentina: Population-based Surveillance Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl 3):S210-7.
- Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e230023.
- Lanari M, Anderson EJ, Sheridan-Pereira M, Carbonell-Estrany X, Paes B, Rodgers-Gray BS, et al. Burden of respiratory syncytial virus hospitalization among infants born at 32-35 weeks' gestational age in the Northern Hemisphere: pooled analysis of seven studies. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e170.
- Goldstein M, Fergie J, Krilov LR. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Policy on RSV Hospitalization in Preterm Infants in the United States. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):17-26.
- Aranda SS, Polack FP. Prevention of Pediatric Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Illness: Perspectives for the Next Decade. *Front Immunol.* 2019;10:1006.
- Perelli L, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, et al. Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N°741, Buenos Aires, 2019. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178344/iecs-irr-741-1.pdf>
- Castillo LM, Bugarin G, Arias JC, Barajas Rangel JI, Serra ME, Vain N. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(5):467-74.
- Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodriguez S, Fariña D, Speranza A. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):111-8.
- Argentina. Ministerio de Salud. Aplicación de Palivizumab para la prevención de IRAB en población vulnerable. Campaña 2017. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible: <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2018-10/0000000968cnt-palivizumab-lineamientos-tecnicos-2017.pdf>
- Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01):e1107-15.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para la vigilancia Epidemiológica y Recomendaciones para la prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas 2023. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: [https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2023-05/guia-vigilancia-ira\\_2023.pdf](https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2023-05/guia-vigilancia-ira_2023.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Influenza, virus respiratorio sincicial y SARS-CoV-2. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2023. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincicial-sars-cov-2-6-junio-2023>
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. 2023;656(SE22). [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recursos/boletin-epidemiologico-nacional-656-se-22>
- Argentina. Ministerio de Salud. Prevención de la infección respiratoria aguda grave por virus sincicial respiratorio en pediatría. Anticuerpo monoclonal específico (Palivizumab). Lineamientos técnicos. 2014. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: [https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2018-10/0000000500cnt-2014-04\\_lineamientos-palivizumab.pdf](https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2018-10/0000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf)
- Lamberti LM, Zakarija-Grković I, Fischer Walker CL, Theodoratou E, Nair H, Campbell H, et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13(Suppl 3):S18.
- Chile. Ministerio de Salud. Protocolo 2018. Profilaxis de la infección del Virus Respiratorio Sincicial con Palivizumab para prematuros con y sin diagnóstico de Displasia Broncopulmonar. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.supersalud.gov.cl/difusion/665/articles-18149\\_recurso\\_1.pdf](https://www.supersalud.gov.cl/difusion/665/articles-18149_recurso_1.pdf)
- Committee on Infectious Diseases. Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections". *Pediatrics.* 2009;124(6):1694-701.
- Chaw PS, Lan Wong SW, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H, et al. Acute Lower Respiratory Infections Associated with Respiratory Syncytial Virus in Children with Underlying Congenital Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S613-9.
- Li A, Wang D, Lanctôt K, Mitchell I, Paes A, CARESS Investigators. Comparing First- and Second year Palivizumab Prophylaxis in Patients with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005-2015). *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):445-50.
- Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down Syndrome. *Pediatr Int.* 2020;62(6):677-82.
- Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial Virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndrome. *Paediatr Respir Rev.*

- 2009;10(3):148-53.
25. Manzoni P, Paes B, Lanctôt KL, Dall'Agnola A, Mitchell I, Calabrese S, et al. Outcomes of Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Canada and Italy: An International, Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(1):2-8.
  26. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, Committee on Infectious Diseases. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023;152(1):e2023061803.
  27. González-Granado LI, Martín-Nalda A, Alsina L, Neth O, Santamaría M, Soler-Palacín P, et al. Respiratory syncytial virus infections requiring hospitalization in patients with primary immunodeficiency. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(6):492-500.
  28. Villa M, Merhar C, Nieves E, Palma A, Di Giovanni D, Orellana JC, et al. Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(1):e202202885.
  29. Lewis L, Sinha I, Losty PD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: A systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):239-44.
  30. Resch B, Liziczai K, Reiterer F, Freidl T, Haim M, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(2):184-8.
  31. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD007743.
  32. McGirr AA, Schwartz KL, Allen U, Solomon M, Sander B. The cost-effectiveness of palivizumab in infants with cystic fibrosis in the Canadian setting: A decision analysis model. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):599-606.
  33. Behrooz L, Balekian D, Kamal Faridi M, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA Jr. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018;140:21-6.
  34. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract*. 2016;33(2):161-6.
  35. Serra ME. Prevención de infecciones respiratorias en jardines maternos: recomendaciones y revisión sistemática de la evidencia. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(4):323-31.
  36. Galton Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(3):237-43.
  37. Branger B, Bainier A, Martin L, Darviot E, Forgeron A, Sarthou L, et al. Breastfeeding and respiratory, ear and gastrointestinal infections, in children, under the age of one year, admitted through the paediatric emergency departments of five hospitals. *Front Pediatr*. 2023;10:1053473.
  38. Kuriakose S, Kaimal RS, Cherian V, Peter P. Comparison of incidence of acute respiratory infection in exclusively breastfed infants and not exclusively breastfed infants from 61 to 180 days of age: A prospective cohort study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2823-9.
  39. Frank NM, Lynch KF, Uusitalo U, Yang J, Lönnrot M, Virtanen SM, et al. The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):339.
  40. Shakib J, Varner M, Fiuza M, Trenholme AA, Baqui A, French S, et al. Immunoglobulin A, immunoglobulin G, and neutralizing antibodies to respiratory syncytial virus increase in human milk following immunization with and RSV F protein vaccine. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):669-70.
  41. Civra A, Francese R, Donalizio M, Tonetto P, Coscia A, Sottemano S, et al. Human Colostrum and Derived Extracellular Vesicles Prevent Infection by Human Rotavirus and Respiratory Syncytial Virus in Vitro. *J Hum Lact*. 2021;37(1):122-34.
  42. Mineva G, Putrill H, Dunne C, Philip R. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)- associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Glob Health*. 2023;8(2):e009693.
  43. Klein I, Bergel E, Gibbons L, Coviello S, Bauer G, Benitez A, et al. Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1510-6.
  44. Argentina. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación 2022. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/calendario-nacional-de-vacunacion-2022>
  45. Argentina. Ministerio de Salud. Recién nacidos prematuros, Vacuna Séxtuple Acelular. Lineamientos técnicos. 2013. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000444cnt-2013-10\\_lineamientos-sextuple-en-prematuros.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000444cnt-2013-10_lineamientos-sextuple-en-prematuros.pdf)
  46. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.
  47. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EA, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
  48. Lución MF, Gentile Á. Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro prometedor. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(5):e202310098.