



## Recomendaciones de Inmunoprofilaxis del Virus Respiratorio Sincitial con Palivizumab

Comité autonómico para la profilaxis del VRS con palivizumab.  
Dirección asistencial del Servei de Salut de les Illes Balears.

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VRS:
  - MEDIDAS HIGIÉNICAS.
  - PALIVIZUMAB.
- EVALUACIÓN CLÍNICA
- EVALUACIÓN ECONOMICA
- RECOMENDACIONES
- BIBLIOGRAFÍA

## • INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más frecuente de infección del tracto respiratorio inferior en los niños: más del 95% de los niños la presentan antes de los 2 años de edad, y más del 50% tienen una reinfección cada año.<sup>1,2</sup>

La prevención de la infección por VRS se fundamenta en medidas higiénicas y en la vacunación con palivizumab. Este fármaco, es una inmunoglobulina monoclonal sintética humanizada indicada para la prevención de ingresos hospitalarios por VRS en prematuros, lactantes con cardiopatía congénita y niños que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar en los 6 meses previos.<sup>3,4</sup>

La dificultad para identificar con precisión a los niños con riesgo muy elevado de infección grave y la valoración de la eficiencia del producto han dado lugar a un perfil de uso diferentes en cada país y hospital, y han generado controversia sobre las recomendaciones de utilización.

El objetivo de este documento es presentar la información sobre la de eficacia y seguridad de la inmunoprofilaxis con palivizumab que avala las recomendaciones que periódicamente se realizan en nuestra comunidad autónoma.

## • EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VRS EN NIÑOS

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un mixovirus RNA, del género Pneumovirus, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae. Sus serotipos más frecuentes (A y B) pueden circular simultáneamente.

El único reservorio del virus son los seres humanos y se difunde a través de secreciones nasofaríngeas de los individuos infectados. El VRS es un virus altamente contagioso, se excreta con las secreciones respiratorias durante 6-7 días y puede sobrevivir hasta 7 h en las superficies y durante al menos media hora en las manos. Las puertas de entrada del virus son la conjuntiva ocular y la mucosa nasal y oral. La transmisión suele producirse por contacto directo, pero también a través de las manos o por contacto con objetos contaminados, aunque distancias de 2 m pueden ser protectoras.<sup>5,6</sup>

La infección no deja inmunidad completa y duradera, por lo que en el caso de los niños, pueden ser reinfectados y padecer bronquiolitis por VRS varias veces, generalmente por otro grupo o subgrupo.

El período de eliminación de virus es de 3 a 8 días en niños mayores y adultos, pero en los prematuros y lactantes puede llegar a ser de 3 a 4 semanas. El período de incubación es de 2 a 8 días, más frecuentemente de 4 a 6 días.<sup>2,6</sup>

## Inicio de la estación VRS

El VRS está presente en la comunidad durante todo el año con baja incidencia; y evoluciona en epidemias anuales con una clara predilección por los meses fríos. En los climas templados produce epidemias anuales durante el invierno y la primavera, aunque pueden ocurrir infecciones esporádicas fuera del pico epidémico. En Europa

aparece en brotes anuales entre noviembre y abril, alcanzando la máxima incidencia entre diciembre y febrero. La mayor aglomeración de personas en lugares cerrados, su permanencia por mayor tiempo en espacios interiores, y la falta de ventilación (por el frío) de estos lugares, proveen las condiciones ambientales que facilitan la transmisión de persona a persona.

Adelantarse a la epidemia y no esperar a que se haya extendido es una de las pautas más importantes para conseguir una adecuada protección de los pacientes, en casos de inmunoprofilaxis con palivizumab, ya que algunos estudios muestran que parece necesario más de una dosis para conseguir niveles inmunoprotectores.<sup>7,8</sup> Dado que en nuestro medio la patología por VRS suele iniciarse a finales de octubre-noviembre, se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo.<sup>8</sup>

### Epidemiología del VRS en las Illes Balears

Tomando de referencia los datos obtenidos en nuestra comunidad, el inicio de la estación VRS a mediados de noviembre, por lo en los últimos años, se ha iniciado la vacunación a mediados de octubre para cubrir así la mayor parte del pico epidémico con 1 dosis mensual durante 5 meses. Hasta el momento no se ha optado por la estrategia de iniciarla al detectar un número determinado de casos en la comunidad.

### Bronquiolitis y VRS

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa aguda, que provoca una obstrucción inflamatoria de las pequeñas vías aéreas (bronquiolos). Es una entidad propia del lactante y constituye la primera causa de infecciones del tracto respiratorio inferior en niños menores de dos años.

En la mayoría de los estudios, el VRS causa hasta un 80% de los episodios, pero estos también pueden desencadenarse por otros virus respiratorios como parainfluenza, influenza y adenovirus.<sup>9</sup> Uno de los estudios de mayor importancia en la evaluación de la profilaxis de VRS es el estudio IMpact. En este ensayo, ingresaron por patología respiratoria aguda el

21,8% de los que recibieron placebo, y el 14,4% tuvo ingresos relacionados con otros virus y el 10,6% por VRS; poniendo en evidencia que una proporción significativa de los ingresos por bronquiolitis no se debe al VRS.<sup>3</sup>

En los lactantes de pocas semanas de vida, especialmente en los prematuros, puede producir apnea, letargia o irritabilidad con pocos signos de afectación respiratoria.<sup>5</sup> Aproximadamente entre un 1-3% requieren hospitalización. En los grupos considerados de alto riesgo -prematuros, niños con enfermedad pulmonar crónica (EPC) o cardiopatía congénita- las tasas de hospitalización son mayores, hasta el 20 % en Estados Unidos y el 13% en España.<sup>10,11</sup> La infección por VRS no genera una respuesta inmunitaria protectora para las subsiguientes infecciones por lo que son frecuentes las reinfecciones, que suelen producir patología respiratoria leve, aunque en niños o adultos con hiperreactividad bronquial pueden producir un nuevo episodio de dificultad respiratoria.

### Infección por VRS: asma y sibilancias recurrentes

Hasta hace pocos años, la atención de los expertos se centraba en la morbilidad asociada a las infecciones agudas por VRS, sobre todo del tracto respiratorio inferior en forma de bronquiolitis. Sin embargo, trabajos prospectivos más recientes apuntan a la posible asociación entre la bronquiolitis por VRS y el riesgo posterior de padecer sibilancias de repetición o asma. En esta línea van los resultados obtenidos en una revisión reciente realizada en base a 12 estudios que evaluaban la relación entre infección por VRS y asma, que incluyó niños menores de 3 años con infección confirmada por VRS.<sup>12</sup> A pesar de que en su mayoría eran estudios con limitaciones metodológicas y tamaños muestrales bajos, se observó una relación significativa entre VRS y asma, pero que disminuye con el paso del tiempo.

En paralelo con estos estudios, también se han llevado a cabo otros que sugieren que las estrategias de prevención del VRS con palivizumab pueden tener importancia en el posterior desarrollo de sibilancias de repetición.<sup>13</sup>

## Identificación de los factores de riesgo

El VRS puede afectar a toda la población pediátrica, aunque es en determinados grupos riesgo donde provoca una infección respiratoria de mayor gravedad, con mayor necesidad de oxigenoterapia, mayor número de ingresos en cuidados intensivos y mayor necesidad de ventilación mecánica. Esta infección es la principal causa de hospitalización y de utilización de recursos sanitarios de los niños prematuros, por lo que la identificación de los factores de riesgo de infección grave por VRS ha sido objeto de numerosos estudios.

**Estos grupos de riesgo son principalmente niños pretérmino con EG  $\leq$  35 semanas durante su primer año de vida, niños con neumopatías crónicas o cardiopatías congénitas e inmunodeprimidos.**

Uno de los grupos en los que se ha dado mayor relevancia a la identificación de factores de riesgo son los pretérminos con EG 32-35 semanas. En nuestro medio estos factores han sido evaluados en un ensayo multicéntrico prospectivo de casos-controles (FLIP-1),<sup>14</sup> que identificó cinco factores de riesgo altamente significativos: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación, lactancia materna ausente o inferior a 2 meses, tener al menos un hermano en edad escolar, igual o más de 4 adultos residiendo en la casa y antecedentes familiares de sibilancias.

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes, el FLIP-2, que tenía como objetivo validar los resultados obtenidos en el anterior estudio epidemiológico (FLIP-1) en la identificación de factores de riesgo para la infección por VRS en niños pretérmino con edad gestacional entre 32-35 semanas.<sup>15</sup> En este segundo estudio, únicamente se hallaron tres factores de riesgo independientes asociados a infección y hospitalización por VRS: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación, hermanos en edad escolar (<14 años) o asistencia a guardería, y mantenimiento del hábito tabáquico durante la gestación.<sup>16,17</sup>

Otro de los principales estudios realizados, son los que ha llevado a cabo el PICNIC Study Group en Canadá, que a su vez ha detectado otros factores de riesgo de infección por VRS: nacer en la primera parte de la estación, prematuros pequeños para su

edad gestacional, asistencia a guarderías, más de 2 fumadores en el hogar, hacinamiento en el hogar ( $\geq$  5 personas), hermanos en edad escolar y ser varón.<sup>18</sup>

Tomando como referencia los datos de estos estudios, recientemente se ha publicado la validación de una escala para estratificar específicamente el riesgo de infección VRS en prematuros con edad gestacional entre 32-35 semanas.<sup>19</sup> En esta línea, también se ha desarrollado y validado una escala europea de estratificación del riesgo para identificar los pacientes de riesgo de este subgrupo de pacientes.<sup>20,21</sup>

## Infección por VRS en prematuros: niños entre 32-35 semanas

La infección por VRS, produce una elevada morbilidad no sólo durante el ingreso, también en los meses siguientes. Se ha descrito un aumento de mortalidad diferida, en parte en relación con muerte súbita.<sup>22</sup>

Uno de los grupos en que mayores discrepancias existen es el de los **prematuros nacidos entre 32-35 semanas y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS**. Los prematuros con edad gestacional entre 32-35 semanas, presentan una mayor susceptibilidad a padecer una infección por VRS en relación con la inmadurez del sistema respiratorio. Aunque algunos estudios apuntan a que la incidencia de hospitalización por infección por VRS de estos pacientes es comparable a los prematuros con edad gestacional entre 29-32, los resultados son heterogéneos. A pesar de ello, en general hay varios estudios que han demostrado que este subgrupo presenta mayor riesgo de infección por VRS, hospitalización, y complicaciones en comparación con los niños nacidos a término.<sup>23</sup>

En este sentido, cabe destacar los resultados que se desprenden de un estudio de cohortes en que la tasa de ingreso por infección por VRS entre los prematuros con edad gestacional entre 32-35 semanas fue comparable al de los prematuros de entre 29-32 semanas y a casi el doble del de los niños nacidos a término (57.2 vs. 65.9 vs. 29.5 hospitalizaciones por cada 1000 niños respectivamente).<sup>24</sup> En la misma línea están los resultados de un metanálisis reciente que incluyó 5

estudios en que el porcentaje de niños sin inmunización que requirieron hospitalización por infección por VRS fue 9.8% para los de edad gestacional de 32-35 semanas frente a un 10.3% en los de 29-32 semanas.<sup>25</sup>

Tabla 1. Prematuridad y severidad de la infección por VRS.<sup>26</sup>

	≤32 semanas	33-35 semanas	≥37 semanas	P
Intubación	21.4%	38.7%	12.1%	0.002
Ingreso en UCI	39.3%	48.4%	27.9%	0.101
Ingreso UCI	5.8 días	7.7 días	3.8	0.021
Hospitalización	6.8 días	8.4 días	4.1 días	<0.0001

### Infección por VRS en niños con cardiopatías congénitas

La probabilidad de hospitalización por infección VRS es similar a la de los prematuros entre los niños cardiopatas menores de 2 años con hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca franca o cardiopatías cianógenas no corregidas.<sup>2,29</sup>

### Infección por VRS en prematuros de ≤28 semanas

El sistema inmunitario de los prematuros de edad gestacional 28 semanas no produce IgA protectoras hasta pasados unos meses de su nacimiento, siendo éste el motivo para aconsejar la inmunoprofilaxis hasta los 12 meses.<sup>8</sup> Este subgrupo de pacientes se ha incluido en los ensayos clínicos, y a pesar de los escasos datos específicos de los que se dispone, se ha decidido por consenso incluirlo en las recomendaciones de inmunoprofilaxis.

### Infección por VRS en niños con displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar es la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en los primeros 2 años en el niño pretérmino que sobrevive a los 28 días de vida.

Durante los primeros 2 años, los niños con displasia broncopulmonar tienen mayor número de ingresos, más episodios de sibilancias y más necesidad de tratamiento médico; mejoran con la edad, aunque

a los 4 años el 40% tienen episodios repetidos de sibilancias.<sup>27</sup>

## • PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VRS:

### MEDIDAS HIGIÉNICAS

En nuestra comunidad, al margen de las recomendaciones de vacunación, también se realiza un programa educativo, dirigido a los padres de estos pacientes para la prevención de la infección por VRS, tal y cómo recogen todas las recomendaciones nacionales e internacionales. El objetivo es disminuir el número de pacientes infectados adoptando medidas de profilaxis de contacto.

Se refuerzan las recomendaciones higiénico-sanitarias y consejos a la familia mediante la divulgación de información sobre la infección por VRS y las barreras higiénicas, destinadas a los padres y al personal sanitario.

En el ambiente familiar las medidas preventivas incluyen no exponer al niño al humo del tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías, grandes almacenes, salas de espera, fiestas infantiles, habitación compartida con un hermano mayor); insistir en el lavado de manos, durante los períodos en que los contactos de los niños de alto riesgo presentan infecciones respiratorias o cuando estos niños están expuestos a adquirir infecciones respiratorias por contagio de hermanos que asisten a la guardería o a la escuela, evitar la exposición a personas resfriadas o el uso preferente de pañuelos desechables. La educación familiar se realiza sobre todo antes del alta y durante las visitas de seguimiento en la época del VRS.

### PALIVIZUMAB

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido contra un epitopo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95%) y murino (5%). Tiene una potente actividad inhibitoria de la

fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos, A y B, del VRS.

### Indicaciones terapéuticas

Palivizumab está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el VRS, en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS, en niños menores de 2 años que habían requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses y en menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.<sup>4</sup>

### Posología y forma de administración

La dosis recomendada de palivizumab es de 15mg/Kg de peso, administrada una vez al mes por vía intramuscular, durante los períodos previstos de riesgo de infección por VRS. La mayoría de la experiencia clínica, incluyendo los ensayos clínicos con palivizumab, se ha obtenido con 5 inyecciones durante una estación. Se dispone de datos, aunque escasos, administrando más de 5 dosis por lo tanto el beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido.<sup>4</sup>

Los hospitales de nuestra comunidad organizan la administración de palivizumab concentrando la administración a varios pacientes en fechas predeterminadas, lo que permite un ahorro del producto por la utilización completa de los viales. Esta práctica ha demostrado ser una práctica segura y que permite disminuir el coste que implicaría la administración individual ya que permite minimizar la pérdida de palivizumab.<sup>28</sup>

### Advertencias y precauciones

La inyección de proteínas, como palivizumab, puede estar asociada con riesgo de reacciones alérgicas anafilácticas. Una infección aguda moderada o severa, o una enfermedad febril puede justificar el retraso en la administración de palivizumab. Se debe administrar con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier otro problema de coagulación al ser una administración intramuscular.

La administración del palivizumab no interfiere con la vacunación infantil.

## • EVALUACIÓN CLÍNICA

### Eficacia

Los principales ensayos clínicos que se han llevado a cabo con palivizumab son: uno en niños con antecedente de prematuridad, el estudio IMPact, y otro en lactantes con cardiopatía congénita.<sup>3,29</sup>

En el estudio IMPact 1.502 niños fueron incluidos en un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (distribución 2:1) y doble enmascaramiento. La población elegible para el estudio procedía en su gran mayoría de Estados Unidos pero también de Canadá y Reino Unido y estuvo constituida por:

- Niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar (DBP) y tratamiento médico continuado en los 6 meses previos a la epidemia.
- Niños prematuros con 35 o menos semanas de gestación y menos de 6 meses al comienzo del período epidémico.

Se administró palivizumab a 15 mg/Kg/dosis por vía intramuscular en 5 dosis con intervalo mensual. Los niños incluidos en el estudio estuvieron expuestos a toda la epidemia. El criterio de valoración principal considerado fue la frecuencia de ingresos hospitalarios por VRS. Se observó una reducción absoluta del riesgo de 5,8% (10,6% en el grupo placebo frente a 4,8% en el grupo con palivizumab). La reducción relativa del riesgo de ingreso hospitalario fue de 55% globalmente pero fue mayor en los niños prematuros sin displasia broncopulmonar (8,1% frente a 1,8%) que en los niños con displasia broncopulmonar (12,8% frente a 7,9%). Otros beneficios clínicos observados fueron la disminución en los días de hospitalización por infección VRS, la disminución en la necesidad de suplementos de oxígeno y de ingreso en UCI. No se observaron diferencias en los días de estancia en UCI, la necesidad de ventilación mecánica, la mortalidad o la incidencia de otitis media. No se apreciaron efectos adversos de importancia, ni diferencias entre grupos en los efectos locales leves.

En el estudio IMPact se encontró una tasa de mortalidad del 1% para placebo y del 0,4 % para palivizumab, y aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, debe tenerse en cuenta que IMPact no fue diseñado para detectar diferencias en mortalidad. En otros estudios se han estimado tasas de mortalidad en niños de alto

riesgo ingresados por VRS, con o sin profilaxis, del 1,2%,<sup>30</sup> del 1 % o del 3,5 % (esta última tasa en niños con DBP).<sup>31</sup>

En el ensayo en lactantes con cardiopatía congénita, se incluyeron 1.287 niños menores de 2 años entre 1998 y 2002. El estudio fue multicéntrico, con asignación aleatoria, doble enmascaramiento y controlado con placebo.

Los niños se incluyeron en el estudio en los meses de noviembre y diciembre. Se observó una reducción absoluta del riesgo de ingreso de 4,4% (9,7% en el grupo placebo frente a 5,3% en el grupo con palivizumab). La reducción relativa del riesgo de ingreso hospitalario fue de 45% globalmente. Otros beneficios clínicos observados fueron la disminución en los días de hospitalización por infección VRS y la disminución en la necesidad de suplementos de oxígeno. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de ingresos en UCI, los días en UCI o la necesidad de ventilación mecánica.

La eficacia de un segundo ciclo de palivizumab durante la siguiente estación de VRS no ha sido expresamente investigada en un ensayo clínico diseñado al efecto. No se puede excluir un posible aumento del riesgo de infección por el VRS en la siguiente estación después de haber recibido un ciclo con palivizumab, ya que los datos de los ensayos realizados al respecto no son concluyentes.

### **Eficacia de palivizumab en prematuros entre 32-35 semanas.**

Los resultados obtenidos de un metanálisis en que se valoró la eficacia de la profilaxis con palivizumab en niños con EG de 32-35 semanas de reciente publicación (5 estudios, n= 2.829) fueron similares a los obtenidos para otros grupos de riesgo con tasas de ingreso del 1,5 % de los niños inmunizados con palivizumab, y el 9,8 % de los no inmunizados, con una reducción relativa del riesgo del 85 %.<sup>25</sup>

En la misma línea, el estudio realizado por *Sampalis et al.* la tasa global de mortalidad tras 2 años de seguimiento en niños con EG de 32-35 semanas, fue del 8,11 % en la cohorte VRS frente a 1,58 % en la cohorte de control, es decir, una mortalidad atribuible la infección por VRS del 6,53 % en 2 años.<sup>32</sup>

### **Reacciones adversas.**

Las reacciones locales y generales leves son poco frecuentes, similares a las encontradas con la administración de placebo. Se han descrito reacciones graves de hipersensibilidad tras la dosis inicial o las siguientes, con una frecuencia menor de 1 por cada 100.000 tratados.

En noviembre de 2002 se publicaron los resultados de efectos adversos por fármacos en niños menores de 2 años, comunicados por profesionales o usuarios a la base MedWatch de la FDA.<sup>33</sup> Palivizumab fue el fármaco más frecuentemente comunicado en relación con acontecimientos graves o fatales (705 comunicaciones, un 28% del total). La Agencia Española del Medicamento emitió una nota informativa el 2 de diciembre de 2002 (Ref 2002/11) en la que se puntualizaban los resultados de la información publicada por la FDA,<sup>34</sup> especificando que en la base de datos MedWatch se recogen acontecimientos adversos en los que no necesariamente existe una relación causal con el medicamento. Se puntualizaba además que la tasa de mortalidad de la población susceptible de ser tratada con ese fármaco es muy elevada, hecho que podría explicar en sí mismo la asociación temporal entre el uso del medicamento y las muertes notificadas. En relación con un posible aumento de la mortalidad en niños tratados con palivizumab, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia que se reúne en la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, y en el que España tiene representación, realizó una revisión exhaustiva de todos los datos disponibles, tanto recogidos en los ensayos clínicos como en otro tipo de registros o a través de notificación espontánea. En ninguno de los análisis realizados, la tasa de mortalidad en niños tratados con palivizumab superó la encontrada en niños tratados con placebo o la recogida en las estadísticas anuales de mortalidad en niños con condiciones basales similares a los que reciben palivizumab.

Debido a la revisión periódica de los datos de seguridad del medicamento se ha actualizado, en dos ocasiones, el apartado de reacciones adversas y advertencias en la ficha técnica del producto. Ambas modificaciones se referían al riesgo de aparición de reacciones alérgicas y anafilácticas.

Hasta la fecha el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 22 notificaciones de

sospecha de reacción adversa asociada a palivizumab, 3 de ellas mortales.

## • EVALUACIÓN ECONÓMICA

Una vez revisados los ensayos clínicos de palivizumab cabe destacar que no hay datos contundentes de eficacia en la prevención de mortalidad o morbilidad mayor. A pesar de que si los hay sobre la prevención de ingreso hospitalario, esto no siempre indica gravedad de la infección (aunque implica costes económicos y sociales añadidos). El coste de la inmunoprofilaxis es elevado y las recomendaciones elaboradas en diferentes países proponen algún tipo de restricción respecto a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del producto.

Muchos de los niños que cumplen las indicaciones aprobadas pueden tener un menor riesgo de hospitalización por infección VRS grave, por lo que el coste y las dificultades logísticas asociadas con la profilaxis pueden superar el posible beneficio. Aunque la utilidad de la inmunoprofilaxis con palivizumab en prematuros entre 32-35 semanas en términos de incidencia de infección por VRS, hospitalización o necesidad de ventilación son claras, las limitaciones -principalmente económicas- han supuesto una restricción a la vacunación de estos pacientes. En este sentido los estudios más recientes han sido dirigidos a identificar los grupos con mayor riesgo, y a evaluar la relación coste-beneficio en esos grupos.

Las recomendaciones iniciales para este grupo de prematuros dependen de los recursos económicos disponibles, debido a que se han publicado diversos estudios coste/efectividad del palivizumab, según los cuales el ahorrar un ingreso hospitalario en este grupo podría tener un mayor coste que el propio ingreso, en función de los costes hospitalarios y de la utilización de otras medidas preventivas.<sup>30,35,36</sup> En contraposición a estos resultados, los estudios coste-efectividad publicados recientemente evaluando la eficiencia de la inmunoprofilaxis en este subgrupo de pacientes la aconsejarían.<sup>1,37,38</sup>

En un estudio realizado en nuestro país, la profilaxis con palivizumab en prematuros de edad gestacional 32-35 y dos o más factores de riesgo (según las recomendaciones de la Sociedad

Española de Neonatología basadas en los resultados de los estudios FLIP I y FLIP II) produce una relación de coste-efectividad incremental (CEI) de 13.849 €/años de vida ajustados por calidad (AVAC) con la perspectiva del SNS. En el análisis de sensibilidad, con la perspectiva del SNS, el CEI osciló de 5.351 €/AVAC (escenario más favorable) a 23.276 €/AVAC (escenario menos favorable). Estos resultados son similares a los obtenidos en otro estudio realizado en Austria en que también se aconsejaba la inmunoprofilaxis de este subgrupo de pacientes con una relación de coste-efectividad incremental (CEI) de 21.672 €/ AVAC en pacientes con displasia broncopulmonar, 11.390 €/ AVAC en pacientes con cardiopatía hemodinámicamente significativa y 14.439 €/ AVAC en prematuros.<sup>1</sup> En ninguno de los escenarios se superan los 30.000 €/AVAC, que es el umbral de eficiencia recomendado en Europa<sup>39</sup> y en España.<sup>40</sup>

En líneas generales, una de las principales barreras para la inclusión de los prematuros de edad gestacional 32-35 semanas es que constituyen aproximadamente un 70% del total de los prematuros.<sup>23,41</sup> A pesar de que progresivamente muchas guías han ido incorporando en sus recomendaciones la vacunación de este grupo de pacientes cuando existen factores de riesgo concomitantes existe una dificultad para identificar con precisión a los niños que tienen mayor riesgo. Así pues, sería importante identificar qué subgrupo de pacientes con EG entre 32-35 semanas tiene mayor riesgo de presentar infecciones graves por VRS y hospitalización.

Recientemente se ha publicado la validación de una escala fuera de nuestro medio para estratificar específicamente el riesgo de infección VRS en prematuros con edad gestacional entre 32-35 semanas.<sup>19</sup> Esta escala se ha realizado tomando como referencia los factores de riesgo identificados en un estudio prospectivo de cohortes realizado en Canadá,<sup>18</sup> y se ha validado con los datos que se desprenden del estudio FLIP. En esta línea, también se está desarrollando y validando una escala a nivel europeo para estratificar el riesgo e identificar los pacientes de riesgo de este subgrupo de pacientes.<sup>20</sup>

## • RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, las recomendaciones de inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestra comunidad autónoma son las siguientes:

1. Niños nacidos con 32 semanas de gestación o menos y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS.
2. Niños nacidos a las 28 semanas o menos de gestación y menores de 12 meses al inicio de la estación VRS (previa tramitación de Uso Compasivo).
3. Niños menores de 2 años de edad, con enfermedad pulmonar crónica / DBP, que han necesitado tratamiento en relación con su patología, (oxigenoterapia, broncodilatadores, diuréticos, corticoides), en los 6 meses previos al comienzo de la epidemia.
4. Niños prematuros > 32 semanas con enfermedades de base graves.
5. Niños prematuros nacidos entre 32-35 semanas y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS con dos de los tres factores de riesgo siguientes: edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación (nacidos entre el 1 de septiembre y el 30 de enero), hermano mayor que fuera a la escuela o asistiera a la guardería, madre fumadora durante la gestación.
6. Niños menores de 2 años de edad al inicio de la estación VRS y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. La decisión de tratar debe realizarse en base al grado de compromiso cardiovascular:
  - Niños que reciben medicación para la insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Niños con hipertensión pulmonar grave o moderada
  - Niños con enfermedad cardiaca cianótica (En caso de cirugía con by-pass cardiopulmonar, repetir dosis de Palivizumab post-operatoria).

No está recomendado hacer profilaxis en:

- Enfermedad cardiaca no importante (defecto septal atrial, defecto ventricular septal pequeño, estenosis pulmonar, estenosis aortica no complicada, coartacion moderada de la aorta en paciente con ductus arteriosus).
- Niños con lesiones corregidas por la cirugía, aunque sigan requiriendo medicación para la ICC
- Niños con cardiomiopatía que no reciben terapia médica

En cualquier caso se debe tener en cuenta que la decisión de iniciar la inmunoprofilaxis ha de ser individualizada, así como considerar la necesidad de reforzar las recomendaciones higiénico-sanitarias y los consejos a la familia.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> P. Lázaro y de Mercado, J. Figueras Aloy, E. Doménech Martínez, I. Echániz Urcelay, R. Closa Monasterolo et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):316-24
- <sup>2</sup> Bustos Lozano G, de la Cruz Bertolo J, Farfán Sedano J. Efectividad de medicamentos en neonatología: recomendaciones de inmunoprofilaxis del virus respiratorio sincitial con palivizumab. Dirección General de Farmacia y productos sanitarios de la Comunidad de Madrid. Febrero 2007, nº 1.
- <sup>3</sup> The Impact Study Group. Palivizumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-17.
- <sup>4</sup> Ficha técnica. Synagis®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Synagis/H-257-PI-es.pdf>. Consultado en agosto 2008.
- <sup>5</sup> Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006;368:312-322.
- <sup>6</sup> Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases: Respiratory syncytial virus. 6th Edition. (2005)136.
- <sup>7</sup> Wu SY, Bonaparte J, Pyati S. Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2004;114:e554-e6.
- <sup>8</sup> Figueras-Aloy J, Quero J. Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:357-62
- <sup>9</sup> Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007;335:1037-41.
- <sup>10</sup> Carbonell-Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group. Tasas de hospitalización por infección por virus respiratorio Sincitial en prematuros nacidos en dos estaciones consecutivas. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:874-9.
- <sup>11</sup> Carbonell-Estrany X, and the IRIS Study Group. Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S55-7; discussion S57.
- <sup>12</sup> Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: A systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:733-9.
- <sup>13</sup> Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger C, Mitchell I et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007;151:34-42.
- <sup>14</sup> Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group (2004) Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalisation in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 23:815-820
- <sup>15</sup> Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, Doménech-Martínez E; for the IRIS Study Group. FLIP-2 Study: Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jul 25. [Electronic ahead of print]
- <sup>16</sup> Figueras-Aloy, J.Quero-Jiménez, B.Fernández-Colomer, J.Guzmán-Cabañas, I. Echaniz-Urcelay, en representación del grupo IRIS. Utilidad predictiva de ingreso por infección por virus respiratorio sincitial de diferentes asociaciones de factores de riesgo en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación en España. *An Pediatr(Barc)*.2009;71:47-53
- <sup>17</sup> COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Policy Statement--Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*. 2009 Sep 7. Epub ahead of print
- <sup>18</sup> Law BJ, Langley JM, Allen U, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:806-14.
- <sup>19</sup> Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making Jul-Aug 2008*. [Electronic ahead of print].
- <sup>20</sup> Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JF, Liese J (2007) A European predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age (wGA). Presented at the 25th international congress of pediatrics, Athens, Greece, 25-30 August 2007.
- <sup>21</sup> Resch B, Berger A, Bernert G, Eber E, Frischer T et al. Österreichische Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatschr Kinderheilk* 2008;156:381-383.
- <sup>22</sup> Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalisations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003;143:S118-S126.
- <sup>23</sup> X. Carbonell-Estrany, L. Bont, G. Doering, J-B. Gouyon, M. Lanari. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Ju16. (Electronic ahead of print).
- <sup>24</sup> Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF et al (2000) Rates of hospitalisation for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 137:865-870.

<sup>25</sup> Simoes EAF. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res.* 2002;3 Suppl 1:26-33.

<sup>26</sup> Horn SD, Smout RJ Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003;143: S133-S141

<sup>27</sup> G Pérez Pérez, M Navarro Merino, M<sup>a</sup>M Romero Pérez, C Sáenz Reguera et al. Mortalidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (? 32 semanas) con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:117-24.

<sup>28</sup> Gooding J, Millaje A, Rye AK, Lacroix R. The cost and safety of multidose use of palivizumab vials. *Clinical Pediatrics* 2008;47:160-62.

<sup>29</sup> Feltes TF. Cardiac Synagis Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalisation due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40.

<sup>30</sup> Joffe S, Ray T, Escobar G, Black SB, Lieu T. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 199;104:41927.

<sup>31</sup> Navas L, Wang E, De Carvalho V, Robinson J. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr.* 1992;121:348-54.

<sup>32</sup> Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalisations among premature Canadian infants. *J Pediatr.* 2003;143 Suppl 5:150-6.

<sup>33</sup> Moore JT, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110/5/e53.

<sup>34</sup> Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios (ref 2002/11) Nota informativa sobre la seguridad de palivizumab (synagis). Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/palivizumab.htm>. Consultado en septiembre 2008.

<sup>35</sup> Roeckl-Wedmann I, Liese JG, Grill E. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003;162:237-44.

<sup>36</sup> Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics.* 2004;114:1612-9.

<sup>37</sup> Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M (2007) Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 25:55-71

<sup>38</sup> Resh B, Gusenleitner W, Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 2008;30:749-62.

<sup>39</sup> Devlin N, Towse A (eds). Cost effectiveness thresholds: economic and ethical issues. London: King's Fund/Office of Health Economics; 2002.

<sup>40</sup> Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002; 16:334-43.

<sup>41</sup> Santamaría R, Verdú L, Martín C, García G. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional (Spanish tables of neonatal weights according to gestational age). Sección de Medicina Perinatal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. MRA ediciones. 2002.