

Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab

I. Danés Carreras^a y J.M.^a Arnau de Bolós^{a,b}

^aFundación Instituto Catalán de Farmacología. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ^bUniversidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 289-291)

Tras la aprobación del palivizumab en Estados Unidos y Europa para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) se generó controversia respecto a su utilización debido a la magnitud de los beneficios obtenidos en los ensayos clínicos, que se podrían calificar de modestos, y a la autorización de un precio muy elevado. En distintos foros se apuntó la necesidad de estudios epidemiológicos, de efectividad y coste-efectividad, así como la revisión periódica de las recomendaciones sobre su utilización según los nuevos resultados publicados. En este número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA se publica un estudio original realizado en nuestro medio y una revisión de las recomendaciones del Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab, que se sitúan en el contexto de esta demanda.

Véanse las páginas 293-297 y 334-336

Si recopilamos y se revisan nuevamente los estudios publicados sobre palivizumab, puede observarse que sigue habiendo un único ensayo clínico que haya evaluado su eficacia en la prevención de la infección por VRS¹. Cabe recordar que el IMPact fue un estudio multicéntrico, controlado con placebo y realizado principalmente en Norteamérica, que incluyó 1.502 prematuros o lactantes con enfermedad pulmonar crónica y mostró que en los tratados con palivizumab disminuían los ingresos hospitalarios (del 10,6 al 4,8%), pero no la necesidad de ventilación mecánica ni la mortalidad. Aunque fue suficiente para permitir la aprobación de este anticuerpo monoclonal para la profilaxis de la infección por VRS en pacientes

que cumplieran los criterios de inclusión en el estudio, no permitió identificar subgrupos en los que el beneficio en términos absolutos fuera mayor, ni tampoco factores predictores del éxito o fracaso de la profilaxis. Por lo que respecta a la toxicidad, los resultados del seguimiento de cohortes de pacientes expuestos² son consistentes, hasta el momento, con lo documentado en el ensayo IMPact y no se han identificado problemas graves de seguridad.

Según los resultados del IMPact, por cada 17 pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el ensayo (que coinciden con los de indicación autorizada en la ficha técnica del producto), se evitará un ingreso hospitalario por VRS y, por cada 59, un ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Asumiendo que los resultados que pueden obtenerse en la práctica son similares a los del ensayo clínico, habría que invertir, contando sólo el coste del fármaco, unos 54.000 1 (alrededor de 9 millones de pesetas) para evitar un ingreso hospitalario, y unos 240.000 1 (cerca de 40 millones de pesetas) para evitar un ingreso en la UCI. La aplicación amplia de esta medida preventiva es difícil justificar si se tienen en cuenta los beneficios que podemos esperar; de hecho, varios estudios publicados concluyen que no es coste-efectiva cuando se aplica a toda la población en la que está autorizada y sí se asume una epidemiología de la enfermedad similar a la del IMPact³⁻⁵. Un tratamiento con un coste de tal magnitud sólo podría justificarse con pruebas contundentes de eficacia, en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor. Los resultados de los estudios de coste-efectividad son muy sensibles al coste del palivizumab, a la incidencia de infección sin profilaxis y, en menor medida, al coste de la hospitalización, de forma que la relación coste-efectividad podría mejorarse con la reducción del precio del producto y/o con una selección más pre-

Correspondencia: Dra. I. Danés Carreras.
Fundación Instituto Catalán de Farmacología.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: id@icf.uab.es

Recibido en febrero de 2002.

Aceptado para su publicación en febrero de 2002.

cisa de la población de más riesgo. Además, debe tenerse en cuenta que distintos estudios epidemiológicos han constatado que la mayor parte de los ingresos asociados a infección por VRS se han producido en la población sin los criterios de riesgo definidos en el ensayo Impact y se ha sugerido que los beneficios obtenidos con palivizumab serían modestos en términos absolutos^{6,7}.

En los últimos 2 años se han publicado varios estudios epidemiológicos que analizan en distintas áreas la incidencia de ingresos por VRS y los factores de riesgo a los que se asocia. Son varios los que sugieren que, en prematuros de menos de 33 semanas, el riesgo es mayor cuanto menor es la edad gestacional y mayor el tiempo de oxigenoterapia⁸⁻¹¹ y se ha propuesto restringir más el uso de palivizumab tomando como base estos criterios. Además, llama la atención la amplia variabilidad observada en estos estudios en la incidencia de infección grave por VRS en prematuros de menos de 33 semanas (entre el 4 y el 12%)⁹⁻¹¹ y también en poblaciones más amplias como las incluidas en los grupos control de ensayos clínicos que han evaluado otros productos para la profilaxis (entre el 13 y el 20%)¹². De hecho, en la propia revisión de Carbonell et al (v. págs. 334-336) se resumen algunos datos obtenidos en un estudio epidemiológico realizado en distintas comunidades autónomas de España que documenta una variabilidad relevante en la proporción de prematuros de menos de 33 semanas que ingresaron por infección por VRS confirmada en las temporadas 1998-1999 (9%) y 1999-2000 (12%). En el mismo estudio se observó esta variabilidad en las comunidades autónomas con mayor número de casos, como Madrid (6% en 1998-1999 y 19% en 1999-2000), Andalucía (5 y 9%, respectivamente) y Cataluña (13 y 17%).

En la revisión publicada en este número de la revista sobre epidemiología de la enfermedad y la efectividad del palivizumab en distintas subpoblaciones (v. págs. 293-297) se insiste en algunos aspectos que creemos fundamentales: remarcar la importancia de aplicar las medidas higiénicas de prevención del contagio, y la de publicar datos de seguimiento, como los recogidos por el grupo IRIS y también por otros autores, para disponer de resultados representativos en nuestro país y poder realizar estudios de coste-efectividad. Por otro lado, el estudio publicado por Bonillo et al y llevado a cabo en varios hospitales de Andalucía pone de manifiesto la controversia generada por el palivizumab (los criterios adoptados para la profilaxis fueron más estrictos en algunos centros, en los que se reservó para los niños con antecedente de mayor prematuridad).

Finalmente, debemos señalar que se debe ser muy exigente en la metodología y muy cauto en la interpretación de los resultados de estudios, como el de Bonillo et al, y los citados por Carbonell et al, que evalúan los resultados obtenidos con palivizumab en la práctica clínica habitual, ya que la metodología observacional tiene más limitaciones que la metodología experimental utilizada en

los ensayos clínicos a la hora de establecer relaciones de causalidad. Así, si bien en la cohorte de Bonillo et al se observan porcentajes de ingreso por VRS similares a los descritos en el Impact en la población tratada con palivizumab, llama la atención que sin la aplicación de esta medida profiláctica, 2 años atrás, la proporción de ingresos por esta causa en Andalucía en prematuros de menos de 33 semanas fue muy parecida, aunque es posible que la mayor proporción de pacientes con enfermedad pulmonar crónica en este estudio más reciente haya influido en esta observación¹¹. Por otro lado, el simple hecho de que un número relativamente bajo de ingresos hospitalarios por infección VRS (en la cohorte expuesta a palivizumab, o en la no expuesta) no se hubiera identificado, podría cambiar notablemente el escenario. Los estudios citados por Carbonell et al también deben valorarse en el contexto de estas limitaciones y variabilidad. Las epidemias producidas en años sucesivos pueden haber sido de distinta gravedad y pueden haber existido diferencias en los criterios de ingreso o en el grado de aplicación de medidas de prevención no farmacológicas.

Tres años después de la publicación del Impact no se dispone de nuevos ensayos clínicos y seguimos cuestionando la eficiencia de la profilaxis de la infección por VRS con palivizumab con los criterios actuales. Sin embargo, los trabajos publicados en el presente número proporcionan unos datos valiosos sobre resultados en la práctica clínica habitual. Aunque tienen un valor muy limitado para confirmar la eficacia del producto o la magnitud de los beneficios que proporciona, pueden facilitar la realización de estudios de coste-efectividad en nuestro medio, asumiendo los resultados de eficacia documentados en el ensayo Impact, y comparar la eficiencia de esta estrategia con la de otras intervenciones sanitarias. Estos estudios permitirían plantear ajustes en las recomendaciones sobre las poblaciones en las que debe considerarse esta medida, o bien en los precios o estrategias de financiación por parte del Sistema Nacional de Salud. De todas formas creemos que en el momento de la autorización en Europa, las autoridades reguladoras y el propio Sistema Nacional de Salud hubieran podido manifestar una actitud menos pasiva y más acorde con una utilización eficiente de unos recursos que son limitados y que deberían asignarse a intervenciones sanitarias cuyos beneficios documentados sean más relevantes, se obtengan con menos riesgos e inconvenientes, y a cambio de un gasto razonable. Los ajustes posteriores a la comercialización y a las decisiones iniciales sobre financiación son siempre mucho más difíciles.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.

2. Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 628-630.
3. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-427.
4. Lofland JH, Touch SM, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: A cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 1357-1369.
5. Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: Potential for savings. *Clin Ther* 1999; 21: 752-766.
6. Dougherty NN, Meissner HC. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis. Impact on epidemiology. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 127-132.
7. Buck JJ, Debenham P, Tasker RC. Prophylaxis for respiratory syncytial virus infection: missing the target. *Arch Dis Child* 2001; 84: 375.
8. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 894-899.
9. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 week's gestation or earlier. Hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55-61.
10. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalization rates for RSV infection in ex-preterm infants –implications for use of RSV immunoglobulin. *Arch Dis Child* 2000; 83: 122-127.
11. Carbonell-Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 874-879.
12. Storch GA. Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1998; 102: 648-651.