



Inmunoprofilaxis frente a virus respiratorio sincitial.

Revisión de casos e indicaciones en los últimos 5 años en un hospital terciario.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autor: Jorge Valín Barajas

Tutor: Fernando Centeno Malfaz

Cotutor: Sara Isabel Marín Urueña

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| RESUMEN | 3 |
| Introducción..... | 3 |
| Objetivos..... | 3 |
| Material y Métodos..... | 3 |
| Resultados..... | 3 |
| Conclusiones..... | 3 |
| Palabras clave..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| OBJETIVOS | 5 |
| Objetivo principal..... | 5 |
| Objetivos secundarios..... | 5 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 6 |
| Diseño..... | 6 |
| Criterios de inclusión..... | 6 |
| Datos recogidos..... | 6 |
| Análisis estadístico..... | 7 |
| Búsqueda de bibliografía..... | 7 |
| RESULTADOS | 8 |
| Epidemiología..... | 8 |
| Indicaciones..... | 9 |
| Bronquiolitis..... | 9 |
| Exitus..... | 10 |
| Número de estaciones epidémicas..... | 10 |
| Gasto de palivizumab..... | 10 |

| | |
|--------------------------------|----|
| DISCUSIÓN | 12 |
| CONCLUSIONES | 18 |
| BIBLIOGRAFÍA | 19 |
| ANEXOS | 21 |
| Tablas..... | 21 |
| Documento aprobación CEIC..... | 22 |
| Póster | 23 |

RESUMEN:

Introducción: La bronquiolitis aguda es un síndrome clínico que afecta a niños menores de 2 años. Representa una de las cargas sanitarias más importantes en este grupo de edad. El virus respiratorio sincitial (VRS) es su causa más prevalente. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal neutralizador del VRS de alta potencia administrado a pacientes seleccionados durante la temporada estacional típica de VRS, en un máximo de 5 inyecciones intramusculares por año.

Objetivos:

Objetivo principal: Analizar las principales características de los pacientes que han recibido palivizumab como profilaxis frente a VRS durante los últimos 5 años, así como las indicaciones que motivaron su administración.

Objetivos secundarios: Evaluar los costes asociados a la profilaxis con palivizumab. Evaluar si existió alguna indicación fuera de ficha técnica.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de menores de 2 años con indicación de inmunoprofilaxis frente a VRS y evolución posterior.

Resultados: La principal indicación de su administración fue la prematuridad (n=91; 54,8%), seguida de las cardiopatías (n=57; 34,3%). El grupo con mayor número de pacientes fue el de prematuros de 29-31⁺⁶ semanas de edad gestacional (SEG).

Conclusiones: El uso de profilaxis es mayor en el grupo de prematuros, seguido del de cardiopatas, y finalmente, el grupo "otras indicaciones". Por el contrario, el gasto es mayor en el grupo de cardiopatías, seguido de "otras indicaciones", y por último en el grupo de prematuros. La administración de esta profilaxis se ajustó a las recomendaciones de las distintas sociedades científicas.

Palabras clave: Bronquiolitis, VRS, inmunoprofilaxis, palivizumab.

INTRODUCCIÓN:

La bronquiolitis aguda, es un síndrome clínico común que afecta a los menores de dos años, representando una de las cargas sanitarias más importantes en todo el mundo. El VRS es la causa más prevalente de bronquiolitis en los lactantes, la cual se caracteriza por una extensa inflamación y edema de las vías respiratorias, con aumento de la producción de moco y necrosis de las células epiteliales de las vías respiratorias(1).

La definición de bronquiolitis es un término aún en discusión, por lo que en este trabajo nos ceñiremos a la definición encontrada en las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría (AAP), que publicó en 2006 su guía de práctica clínica para la bronquiolitis, actualizada en 2014, según la cual la bronquiolitis es "una constelación de signos y síntomas que incluyen niños menores de 2 años, incluyendo un pródromo viral del tracto respiratorio superior seguido de un aumento esfuerzo respiratorio y sibilancias" (2).

A nivel mundial, el VRS es la causa más común de infección aguda del tracto respiratorio inferior infantil, y una de las principales causas de ingreso hospitalario en los servicios de pediatría. Los datos de mortalidad, además, muestran que el VRS es una causa importante de muerte en la infancia por infección aguda del tracto respiratorio inferior, después de la neumonía neumocócica y neumonía por "*Haemophilus influenzae*" tipo B(3).

La infección por VRS no genera respuesta inmune protectora contra futuras reinfecciones por el mismo ente, por lo que las reinfecciones son frecuentes, lo que junto con la no existencia de un tratamiento eficaz hace que las medidas preventivas sean fundamentales. Por esto, el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento debe acelerarse, tratándose como una prioridad(3).

Aunque la mayoría de muertes por bronquiolitis (cerca del 99%) ocurren en países en vías de desarrollo(3), un estudio realizado entre 1997 y 2010 muestra que en EEUU, como reflejo de los países desarrollados, los ingresos hospitalarios por este motivo en unidades de Pediatría han aumentado en los últimos 20 años, predominando en los menores de 12 meses y llegando a alcanzar los 100.000 ingresos anuales(4).

Sin embargo, su predominancia no debe hacernos olvidar que también existen otros agentes causales además del VRS. Adenovirus, Rinovirus, Influenza, Parainfluenza, Metapneumovirus o Bocavirus, en orden de frecuencia, son otros de estos agentes que pueden causar bronquiolitis(4).

El VRS aparece como agente causal de aproximadamente el 20% de todas las infecciones respiratorias en niños menores de cinco años. A su vez, este virus causa hasta un 63% de todas las infecciones respiratorias agudas, y llega hasta el 81% de prevalencia de todas las infecciones virales del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis) que causan hospitalización en menores de dos años, y entre el 50 y el 80% de todas las bronquiolitis tratadas ambulatoriamente. El VRS sigue un patrón estacional, produciendo epidemias entre noviembre y abril en el hemisferio norte(5). Hasta el momento actual no se dispone de una vacuna frente al mismo. Sin embargo, disponemos de un anticuerpo monoclonal frente al VRS de dispensación hospitalaria: el palivizumab.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal neutralizador del VRS de alta potencia. Fue autorizado en el año 1998 para uso profiláctico, con objetivo de prevenir hospitalizaciones asociadas a VRS en lactantes de alto riesgo. Se administra mediante inyección intramuscular, de manera mensual, con dosis de 15 mg/Kg, durante la temporada estacional típica de VRS, precisando un máximo de 5 inyecciones por año(5).

Debido a su elevado coste, se han planteado en varias ocasiones discusiones sobre su coste-efectividad y rentabilidad, por lo que su indicación está sometida a criterios estrictos avalados por las diferentes sociedades científicas(5). Para la inclusión en programas de profilaxis frente a VRS con palivizumab, diferentes sociedades científicas han establecido unas recomendaciones e indicaciones, paralelamente a los propuestos por el fabricante en la ficha técnica del medicamento.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Analizar las principales características de los pacientes que han recibido palivizumab como profilaxis frente a VRS durante los últimos 5 años, así como las indicaciones que motivaron su administración.

Objetivos secundarios: Evaluar los costes asociados a la profilaxis. Evaluar si existió alguna indicación fuera de ficha técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes con indicación de inmunoprofilaxis para VRS, y la observación de sus resultados posteriores.

El estudio incluye los pacientes de la Consulta de Inmunoprofilaxis del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega (HURH), Área de Salud Oeste de Valladolid, desde enero de 2016 hasta el diciembre de 2020.

Disponiendo de las dosis administradas y del precio del producto podremos evaluar el coste de dicha profilaxis. Para revisar estos pacientes hay que acceder a los datos de los niños a los que se les administró palivizumab en las últimas 5 estaciones.

Criterios de inclusión:

Los criterios seguidos para la inclusión en la profilaxis fueron: Prematuridad (<28 SEG, 28-31⁺⁶ SEG, 32-34⁺⁶ SEG) según la edad cronológica al inicio de la estación (ver tabla 3), cardiopatía, displasia broncopulmonar (DBP), neumopatía no DBP, hipotonía/alteración del tono muscular, metabopatías y pacientes incluidos en programa de cuidados paliativos.

Datos recogidos:

Tras obtener el consentimiento para el estudio por parte del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos (CEIm) del HURH, (Ref. CEIm: PI273-20) se recogieron los siguientes datos a partir de la aplicación de historia clínica y prescripción farmacológica operativa en el HURH (SIClinica): número de historia clínica, fecha de nacimiento, criterio de inclusión para inmunoprofilaxis, diagnóstico, sexo del paciente, peso en la primera dosis, peso en el resto de dosis, pretérmino vs a término, malformaciones relacionadas, primera/segunda estación, otros tratamientos y evolución: bronquiolitis si/no, ingreso por bronquiolitis si/no, días de ingreso, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por bronquiolitis si/no, días de UCIP, mortalidad por bronquiolitis si/no, otros ingresos si/no.

Para calcular el gasto de palivizumab se multiplicó el peso del niño en cada administración de palivizumab por 177,08 euros (obtenido de 15 mg/kg de cada dosis y precio en España por vial de 50 mg de Synagis® de 590,27 euros).

Asimismo, se revisaron los informes de sus visitas al Servicio de Urgencias Hospitalario (SUH) e informes de hospitalización hasta fecha de fin de estudio (marzo 2021).

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas, se describieron como proporción (en porcentaje) de niños que presentaban esa característica. Las variables cuantitativas, se describieron como media y desviación estándar (DS) cuando se ajustaban a la normalidad o como mediana y recorrido intercuartílico (IQR= percentil 25 y percentil 75) si se separaban significativamente de la ley normal (Prueba de Shapiro-Wilks: $p < 0,05$).

El estudio se basa en la comparación de grupos independientes (grupos por tipos de indicaciones de palivizumab y por grupos de prematuridad).

Para comparar variables cualitativas, se utilizaron la prueba ji cuadrado (χ^2).

Para comparar variables numéricas se utilizó el análisis de la varianza y la t de Student para grupos independientes. Si la distribución de las variables se apartaba de la normalidad la prueba de Kruskal Wallis.

Para no infraestimar el gasto asociado a la administración de palivizumab y los diagnósticos por bronquiolitis se excluyeron para estos análisis los niños nacidos en el año 2020 y aquellos con datos incompletos por traslado a otro hospital.

Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias que tuvieran una probabilidad aleatoria (p) menor de 0.05 ($p < 0.05$).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el conjunto de programas informáticos que constituyen el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) en su versión 20.0.

Búsqueda de bibliografía:

Se ha realizado una búsqueda de literatura y bibliografía relacionada tanto con la enfermedad como con la profilaxis (Palivizumab). Esta búsqueda ha sido realizada mediante motores de búsqueda como Pubmed (búsqueda en la base de datos MEDLINE) y UpToDate.

RESULTADOS

Epidemiología

En el nuestro periodo de estudio, de cinco años (de enero de 2016 a diciembre de 2020), 166 niños recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab. El 60,2% (n=100) fueron varones y el 56,6% (n=94) tenían antecedentes de prematuridad. Ver gráfico 1.

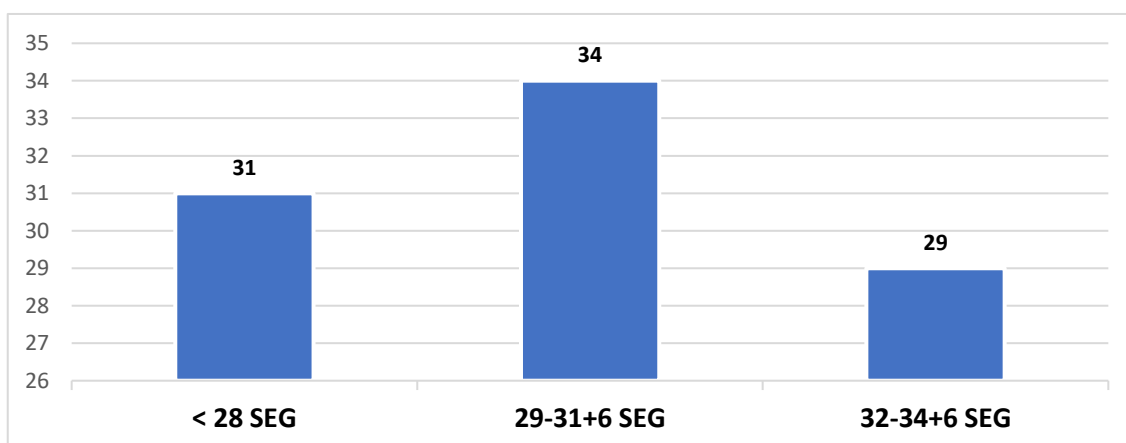


Gráfico 1. Número de niños que recibieron palivizumab con antecedentes de prematuridad por rangos de edad gestacional en semanas (SEG)

Como bien se puede observar en el gráfico 1, el número de niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab fue mayor en el rango de 29-31⁺⁶ SEG.

La evolución natural que hemos sufrido en los últimos años muestra un claro descenso de la natalidad. Ver gráfico 2.

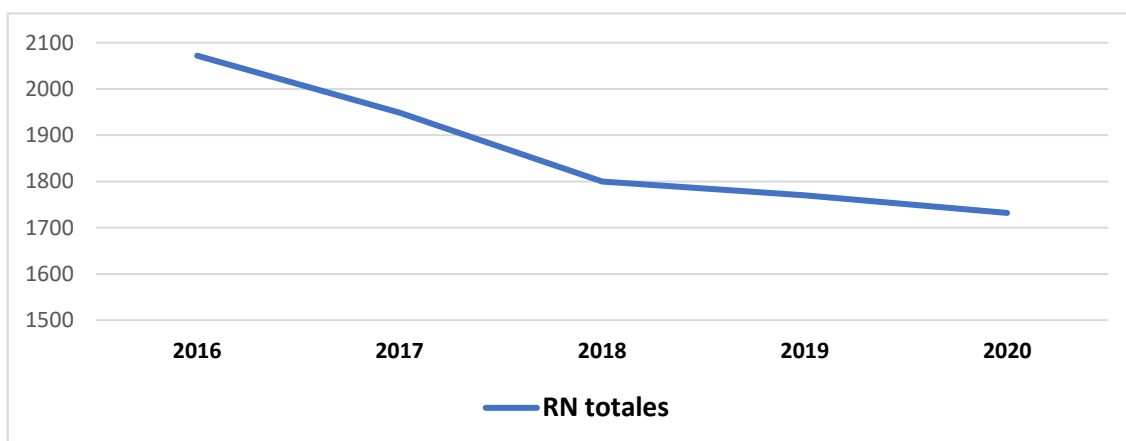


Gráfico 2. Número de recién nacidos (RN) en el HURH, por años

Paralela a esta evolución, la tendencia del número de prematuros (menores de 37 semanas) y específicamente menores de 32 semanas de gestación o 1500 gramos también ha ido en descenso. Ver gráfico 3.

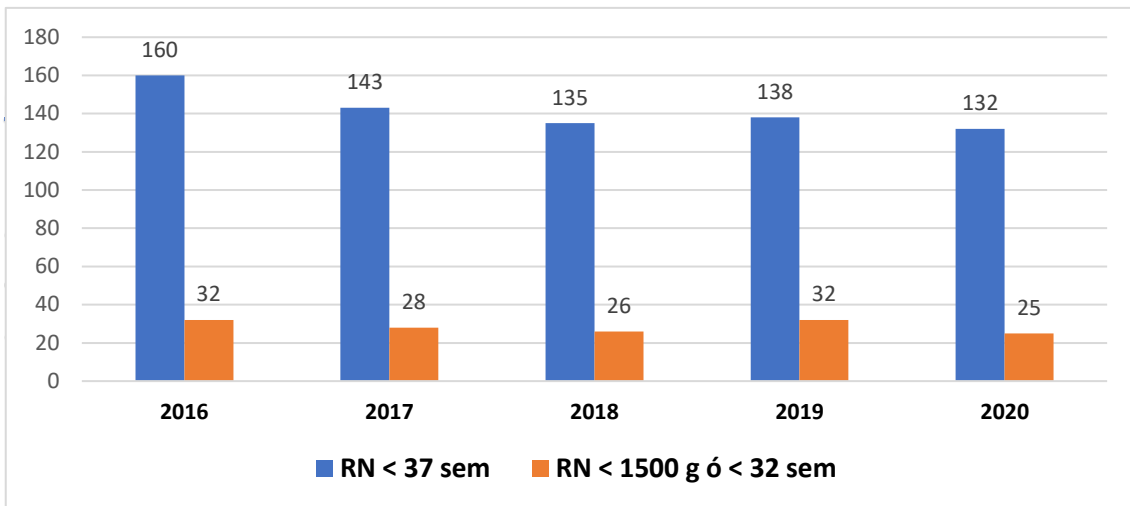


Gráfico 3. Número de recién nacidos (RN) pretérmino (<37 semanas) y pretérminos menores de 32 semanas o 1500 g al nacer, por años

Indicaciones

La principal indicación de su administración fue la prematuridad (n=91; 54,8%) seguida de las cardiopatías (n=57; 34,3%). Una de las cardiopatías que recibió profilaxis fue un síndrome de Wolf-Parkinson-White con tratamiento, siendo la única cardiopatía no estructural dentro del grupo.

Otras indicaciones mucho menos frecuentes (n=18; 10,8%) fueron síndromes o enfermedades que asociaban hipotonía/alteración tono muscular, niños en cuidados paliativos, metabopatías con riesgo de descompensación metabólica grave y diversas neumopatías como hernia diafragmática congénita, hipertensión pulmonar y displasia broncopulmonar. Ver tabla 4 (anexos).

Todas las indicaciones se ajustaron a la ficha técnica del medicamento, sin encontrar ningún paciente que recibiera profilaxis con palivizumab fuera de estas indicaciones.

Bronquiolitis:

De la muestra de 166 niños se eliminaron 22 pertenecientes al año 2020 para realizar el estudio de diagnóstico e ingresos por bronquiolitis. De los 144 niños seleccionados, el 10,4% (n=15) fueron diagnosticados en ámbito hospitalario de, al menos, un episodio de bronquiolitis en el periodo estudiado. De éstos, 12 precisaron ingreso hospitalario con una media de estancia de 6,9 días (\pm DE 2,9). La mayoría de

los niños ingresados por bronquiolitis (n=8) estuvieron parte del ingreso en una unidad de cuidados intensivos o intermedios pediátricos.

No se encontró diferencia significativa en el número de diagnósticos de bronquiolitis entre las tres categorías de indicación de palivizumab (p=0,31) ni entre las tres diferentes categorías de prematuridad (p=0,76).

De los 15 niños diagnosticados de bronquiolitis se encontraron dos con positividad para VRS en el estudio microbiológico.

Éxitus:

Sólo se encontró un caso de éxitus en un paciente con síndrome de Edwards, no relacionado con bronquiolitis.

Número de estaciones epidémicas:

Para el análisis del número de estaciones epidémicas en las que se recibió la profilaxis con palivizumab se seleccionaron 144 niños (excluyendo a los pacientes pertenecientes al año 2020). Se encontraron (diagnosticado de atrofia muscular espinal tipo 1).

El total de los niños que recibieron palivizumab durante dos estaciones por indicación de prematuridad (n=15) correspondían al grupo de < 28 SEG. Ver gráfico 4.

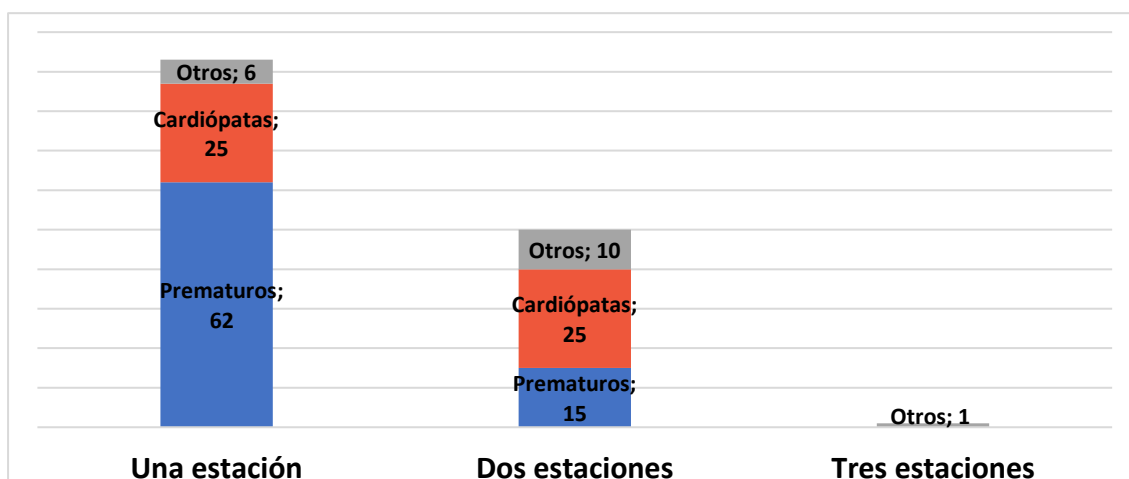


Gráfico 4. Número de estaciones de administración de palivizumab.

Gasto de palivizumab:

Se excluyeron para el análisis de gastos por palivizumab los niños nacidos en el año 2020 y aquellos con datos incompletos por traslado a otro hospital. La muestra que se obtuvo fue de 127 niños.

La mediana de gasto en euros por niño que recibió palivizumab fue de 6000 euros con un recorrido intercuartílico (IQR) [3311-9031] con un máximo de 31768,1 euros y mínimo de 265,6 euros.

Por indicaciones categorizadas en prematuridad, cardiopatías y otros se observó una diferencia estadísticamente significativa con mayor gasto en cardiopatías ($p < 0,001$). Ver tabla 1 y gráfico 5.

| Indicación | Mediana gasto [IQR] en euros | Mínimo - Máximo |
|----------------------------|------------------------------|--------------------|
| Prematuridad (n=67) | 3949,9 € [2178-6198] | 265,6 € - 17743 € |
| Cardiopatía (n=45) | 9031 € [6094,2-13741,4] | 1806,2 € - 18434 € |
| Otras (n=15) | 6817,6 € [5524-13547] | 531,2 €-31768,1 € |

Tabla 1. Gasto de palivizumab (€) por indicaciones. $p < 0,001$.

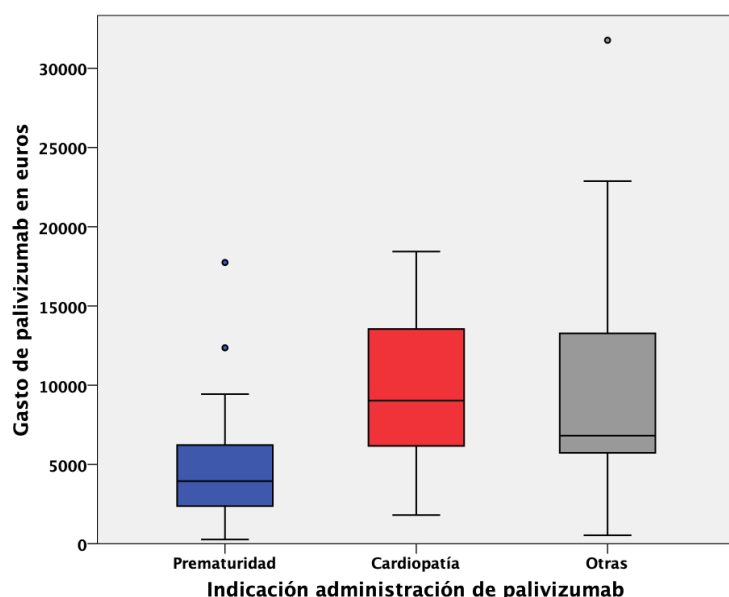


Gráfico 5. Gasto (€) de palivizumab por indicaciones.

El mismo análisis se realizó también para las diferentes categorías de prematuridad, siendo $n = 67$ (<28 SEG, 29-31⁺⁶ SEG y 32-34⁺⁶ SEG). Se observó un gasto significativamente mayor a menor edad gestacional ($p < 0,001$). Ver tabla 2. Ver gráfico 6.

| Grupo prematuridad | Mediana gasto [IQR] en euros | Mínimo - Máximo |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------|
| < 28 SEG (n=19) | 7419 € [4196,8-8358,2] | 2390,6 €- 17743 € |
| 29-31 ⁺⁶ SEG (n=28) | 4019,5 € [2833-5706,4] | 265,6 € – 8854,6 € |
| 32-34 ⁺⁶ SEG (n=20) | 1460,9 € [761,4-3881,9] | 283,3 €-5544 € |

Tabla 2. Gasto de palivizumab (€) en prematuros por grupos de edad gestacional en semanas (SEG). $p < 0,001$.

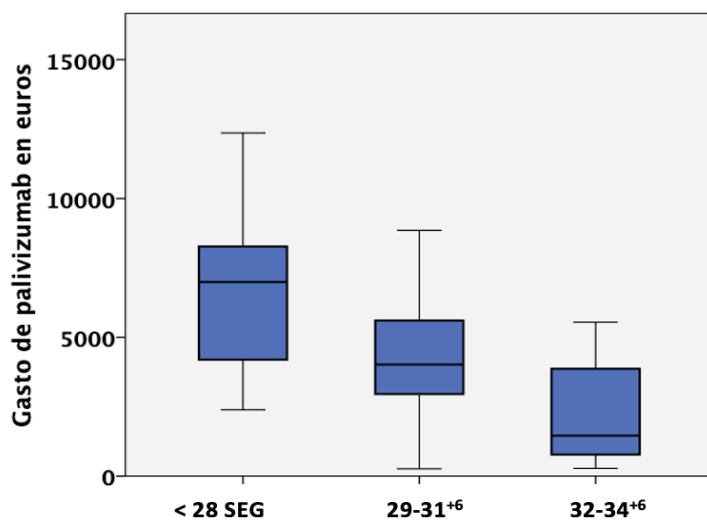


Gráfico 6. Gasto (€) de palivizumab en prematuros por grupos de edad gestacional en semanas (SEG)

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo ha sido analizar las principales características de los pacientes que han recibido inmunoprofilaxis frente a VRS en nuestro hospital durante los últimos 5 años y las indicaciones que motivaron su administración.

Las principales asociaciones de pediatría han publicado en los últimos años diferentes guías clínicas en las que establecían las recomendaciones de administración del medicamento. Además, estas recomendaciones vienen recogidas de manera resumida en la ficha técnica del palivizumab (Synagis®)(6). Esta ficha técnica recoge que se debe administrar palivizumab a aquellos niños nacidos con ≤ 35 SEG y menores de 6 meses al inicio de la estación de VRS, aquellos menores de 2 años con DBP que requieran o hayan requerido tratamiento en los últimos 6 meses y/o aquellos menores de 2 años que sufran una cardiopatía hemodinámicamente significativa(6).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó en 2014(7) una guía para la administración de palivizumab en recién nacidos y niños con un riesgo aumentado de hospitalización a causa del VRS, que fue reafirmada tras ser revisada en otra publicación en 2019(8). Esta guía seguía las directrices de las indicaciones publicadas en la ficha técnica del medicamento, pero con ciertos matices, especificando de manera más precisa los distintos grupos en riesgo de sufrir una bronquiolitis severa por VRS. Así, esta publicación indicaba que recibieran inmunoprofilaxis los prematuros sin otra patología, siempre que hubieran nacido con una <29 SEG y fueran menores de 12 meses al comienzo de la estación de VRS. Por el contrario, no se recomendaba la inmunoprofilaxis a ningún prematuro con ≥ 29 SEG si no sufriera ninguna otra patología de base que fuera causa de indicación. Además, no recomendaba la administración de inmunoprofilaxis en el segundo año de vida en estos pacientes. En cuanto a los niños con enfermedad pulmonar crónica del recién nacido prematuro o DBP (entendida como una necesidad de administración oxígeno superior a 0.21 ($FiO_2 > 21\%$) en prematuros de menos de 32 SEG durante al menos 28 días), recomendaba la administración de inmunoprofilaxis durante la estación de VRS en el primer año de vida, mientras que durante el segundo año de vida sólo recomienda la inmunoprofilaxis a aquellos pacientes que continuasen necesitando tratamiento médico para tratar su enfermedad pulmonar o al menos hubiesen necesitado en los 6 meses anteriores al comienzo de la estación de VRS. En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, la AAP recomendaba el uso de palivizumab en todos los menores de 12 meses con enfermedades cardiológicas que conllevasen inestabilidad hemodinámica, incluyendo a aquellos con enfermedad cardíaca cianótica, y a aquellos que necesitasen medicación frente a una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Estas recomendaciones dejaban fuera a aquellas enfermedades cardiológicas sin compromiso hemodinámico, aquellas que no necesitasen medicación para su control, aquellas corregidas tras cirugía sin necesidad de medicación postquirúrgica, y a los pacientes mayores de 12 meses. Se estableció que los pacientes con enfermedades neuromusculares o anomalías congénitas que redujeran la capacidad para expulsar las secreciones del aparato respiratorio debían ser considerados para inmunoprofilaxis por tener riesgo aumentado de hospitalización por infección de vías respiratorias bajas, aunque no se establecieron recomendaciones concretas. Se recomendó la administración de inmunoprofilaxis a pacientes menores de 24 meses con inmunosupresión severa durante la estación de VRS. Los resultados de su estudio fue inconcluyente para pacientes con síndrome de Down y fibrosis quística, por lo que no se recomendaba el uso de palivizumab en estos casos salvo otra patología concomitante con indicación(7,8).

Poco tiempo más tarde, también en 2014, la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) publicó una guía de recomendaciones para el uso de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el VRS en lactantes de alto riesgo(9), que fue actualizada tras revisión y publicada en 2019(10). En estas publicaciones, SENeo defendía una política menos restrictiva de las indicaciones de inmunoprofilaxis basadas en la evidencia científica, considerando que las guías de la AAP seguían criterios fundamentalmente economicistas, aunque también se tuvo en cuenta el alto coste del medicamento para conseguir una aplicación juiciosa, intentando reducir los costes todo lo posible, pero sin detrimento de ningún paciente subsidiario de tratamiento. Por esto, hubo un grupo que sufrió una reducción mayor en la actualización de 2019 publicada por SENeo: los prematuros de ≥ 29 SEG. Ver tabla 3.

Por otro lado, se estableció que todos los pacientes con DBP o cardiopatía congénita y con alteración hemodinámica debían recibir inmunoprofilaxis en el primer año cronológica, y en el segundo año si persistiera la necesidad de tratamiento médico en los últimos 12 meses o la propia situación clínica supusiese un alto riesgo para el paciente(9,10).

Recomendación de profilaxis con palivizumab en prematuros sin DBP ni cardiopatía congénita

- Edad gestacional $\leq 28 + 6$ días y edad ≤ 9 meses al inicio de la estación VRS
- Edad gestacional $29 + 0$ a $31 + 6$ días y ≤ 6 meses al inicio de la estación VRS
- Edad gestacional $32 + 0$ a $34 + 6$ días que reúnan los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación VRS (nacidos a partir del 6 de agosto inclusive) y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería

Tabla 3. Criterios de SENeo para administración de Palivizumab en prematuros sin patología asociada(6).

Así, los criterios de inclusión seguidos en la consulta de inmunoprofilaxis del servicio de pediatría del HURH se basaron en aquellos aquí enunciados, más concretamente en los de la SENeo 2019.

Como bien se puede observar en el gráfico 1, el número de niños a los que se les administró palivizumab fue mayor en el rango de 29-31⁺⁶ SEG. Esto se explica porque el número de prematuros nacidos con <28 SEG es menor a los nacidos con 29-31⁺⁶ SEG. Por otro lado, el tercer grupo 32⁺⁰-36⁺⁶ SEG aunque es más numeroso tiene criterios más restrictivos por lo que el número total de pacientes incluidos es menor. Ver gráfico 3.

La disminución progresiva en el número de pacientes a los que les fue administrada inmunoprofilaxis a lo largo de las temporadas podría explicarse en base a las estadísticas de natalidad total del hospital, ya que en el HURH el número de nacimientos ha sufrido un descenso progresivo en estos años, por lo que los recién nacidos con patologías también disminuyeron, y así los pacientes con criterios de inmunoprofilaxis. Así que, en probable relación con todo lo anterior, se observó una tendencia general de menor número niños con profilaxis de palivizumab desde 2017 a 2020. Ver gráfico 2. Ver gráfico 7.

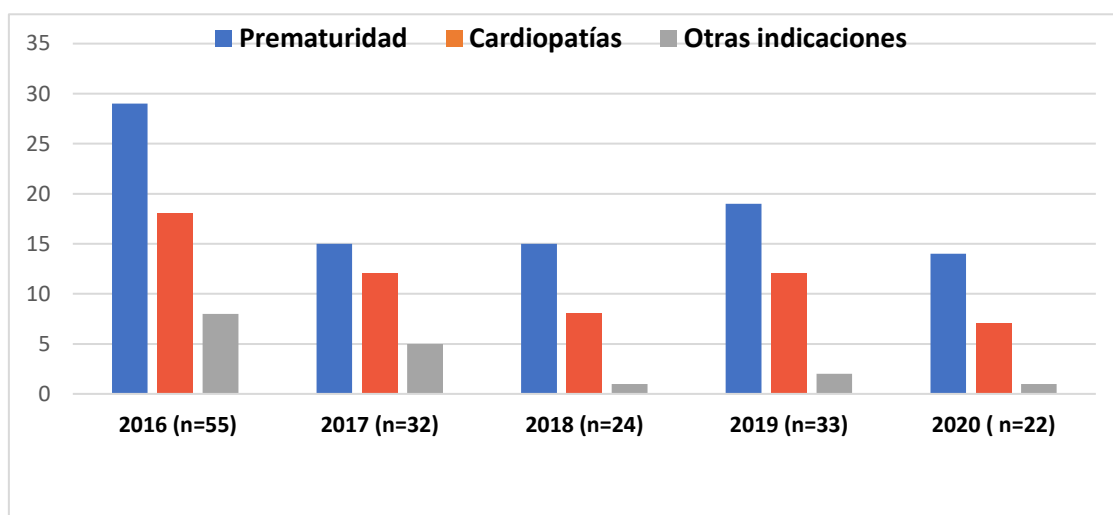


Gráfico 7. Número de niños que recibieron palivizumab por años e indicaciones.

Por otro lado, otras sociedades de especialidades médicas han publicado artículos completando en ocasiones estas recomendaciones creadas por las sociedades de pediatría.

Uno de los primeros estudios que revisó la eficacia del palivizumab en pacientes cardiopatas fue el conocido como “estudio Feltes”⁽¹¹⁾. Este estudio, publicado en 2003, fue uno de los primeros en estudiar la seguridad y tolerancia, junto con la eficacia, del palivizumab en niños con cardiopatía congénita. Este estudio concluyó que la inmunoprofilaxis era beneficiosa en niños con cardiopatía congénita, el número de ingresos, los días de ingreso, y la mortalidad global de la enfermedad. Por otro lado, el estudio concluyó que las concentraciones de palivizumab sérico en pacientes operados de cirugía abierta de corazón se reducía en más de un 50% tras el procedimiento, por lo que se aconsejaba la administración de otra dosis de palivizumab tras la cirugía. Esto es un dato de gran relevancia, ya que muchos de los pacientes de estas características sufrirán una intervención quirúrgica cardiaca en algún momento.

Más tarde, la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica (SECardioPed) publicó, en 2009, unas recomendaciones en relación al palivizumab en niños con cardiopatías y alto riesgo de sufrir una infección grave de vías bajas respiratorias⁽¹²⁾. Este documento explicaba que los pacientes con cardiopatía congénita tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves, con tasas de ingreso aumentadas, debido al compromiso respiratorio que el VRS puede producir, aumentando las resistencias pulmonares, aumentando la poscarga del ventrículo derecho (VD) y favoreciendo la aparición de shunts derecha-izquierda. Además, la infección agravada en estos pacientes puede provocar un retraso o cancelación de otras actuaciones terapéuticas para sus patologías de bases, aumentando la morbimortalidad. Así, la SECardioPed estableció las siguientes recomendaciones de inmunoprofilaxis con palivizumab en menores de 12 meses con cardiopatías hemodinámicamente significativas, tanto cianóticas como acianóticas. En niños no considerados grupos de riesgo (cardiopatías hemodinámicamente no significativas, cardiopatías congénitas corregidas y sin defectos residuales significativos, o miocardiopatías leves que no requieren medicación) debe ser su cardiólogo pediátrico quién valore individualmente la idoneidad de la profilaxis en cada caso. Finalmente, en la población entre uno y dos años, se recomendaba continuar con la profilaxis en casos concretos: Cardiopatías corregidas pero que continúan con lesiones residuales hemodinámicamente significativas, hipertensión pulmonar primaria o secundaria moderada o severa, cardiopatías complejas no corregidas o paliadas, y pacientes con cardiopatía e inmunodeficiencia congénita o adquirida. Por otro lado, se enunció que en los pacientes mayores de 24 meses no existía evidencia de la eficacia del palivizumab, por lo que se desaconsejaba su uso, salvo en casos excepcionales donde las circunstancias clínicas lo hicieran aconsejable, donde se podría prescribir el medicamento por “uso compasivo”, si el cardiólogo pediátrico lo encontrase necesario. Además, también se recomendó la administración de inmunoprofilaxis a todo paciente menor de 24 meses con arritmias severas y/o recurrentes con repercusión hemodinámica o que precisen medicación y a todo paciente menor de 24 meses trasplantado de corazón. Finalmente, también se aconsejaba su uso en pacientes cardiopatas de cualquier tipo con otro factor de riesgo asociado, como Síndrome de Down, delección 22q11 o inmunodeficiencias severas⁽¹²⁾.

Al analizar los datos de los gastos por grupos, se puede ver claramente que los pacientes cardiopatas son los que más recursos económicos necesitan, debido a que reciben mayor número de dosis, y durante más estaciones, que el resto de los grupos, y que su peso al nacer suele ser mayor que el del grupo de prematuros, ya que la mayoría son nacidos a término. Aun así, cabe destacar que 25 de los 50 (50%)

pacientes cardiopatas de nuestra muestra sólo recibieron inmunoprofilaxis en una estación. De acuerdo con las indicaciones comentadas, esto se explica en base a la situación hemodinámica de estos pacientes: aquellos cuya cardiopatía fue tratada convenientemente, y pasaron a encontrarse en una situación de estabilidad hemodinámica y clínica antes del comienzo de la segunda estación, no necesitarían recibir profilaxis en esta. Por el contrario, el otro 50% de pacientes que continuaron en una situación de inestabilidad, necesitarían recibir otra pauta completa de inmunoprofilaxis (5 dosis/estación). Ver gráfico 4.

El segundo grupo que más recursos consumió es el llamado “otras” (ver tabla 2), en el que hemos incluido el resto de las indicaciones que no fueran prematuridad o cardiopatía, con menor número de pacientes, ya que no hubiera resultado estadísticamente significativo analizarlas de manera individual debido a la baja prevalencia de estas, dando lugar a una muestra de tamaño pequeño. La explicación de este gasto aumentado es similar a la anteriormente comentada con los cardiopatas: las indicaciones de este grupo incluyen enfermedades crónicas y/o graves, por lo que a pesar de ser un grupo con un número de pacientes menor a los otros dos (ver gráfico 4) son pacientes con necesidades de cuidados y tratamiento continuas, es decir, pocos de estos pacientes son aquellos que dejan de cumplir las indicaciones de profilaxis de su primer año al segundo de vida, lo que hace que 10 de estos 17 (59%) pacientes recibiesen profilaxis en dos estaciones e incluso uno de ellos (5%) recibiese profilaxis en una tercera estación. Ver gráfico 5.

El tercer y último grupo en gasto de recursos económicos es el de los prematuros, en todas sus franjas de SEG. Ver gráfico 6. Es decir, el grupo con mayor número de pacientes es aquel con menos gasto. Una de las posibles explicaciones a esto podría ser el hecho de que, a pesar de ser el grupo más numeroso, estos pacientes tienen un peso menor que los nacidos a término, por lo que la dosis de medicamento que se les inyecta en cada visita es menor que a los pacientes con otras patologías, pero un peso mayor. Además, este tipo de pacientes son los que tienen unas pautas de indicación más restrictivas, aumentando este nivel de restricción según aumenta la SEG y según aumenta la edad cronológica, una vez nacidos, de estos pacientes. Así, por lo general, estos reciben menor número de dosis, y durante menos estaciones, lo que hace que su gasto sea menor. Ver gráficos 4 y 5.

Esto es un reflejo de la disminución de las indicaciones para inmunoprofilaxis según va aumentando la edad gestacional, lo que hace que los más prematuros sean los que menos dosis reciban en total.

Por último, otro estudio de gran interés por lo que planteó fue el estudio CIVIC⁽¹³⁾, y más tarde su revisión, CIVIC 21⁽¹⁴⁾, publicado en 2009, en el que se comparó la tasa de hospitalización por infección respiratoria aguda en niños con cardiopatías congénitas significativas sin síndrome de Down vs niños con síndrome de Down con o sin cardiopatías, siempre menores de 24 meses. Analizados sus resultados, este estudio concluyó que las tasas de ingresos eran significativamente mayores en el grupo de pacientes con síndrome de Down, especialmente en aquellos con cardiopatías no significativas, con escasa o nula inmunización frente a VRS. De esta manera, este estudio animaba a reflexionar sobre la posibilidad de ampliar la recomendación de inmunoprofilaxis a los niños con síndrome de Down, o al menos a aquellos con una cardiopatía no significativa acompañante^(13,14).

CONCLUSIONES

El uso de inmunoprofilaxis es mayor en el grupo de prematuros, seguido del grupo de pacientes con cardiopatías, y, por último, el grupo de “otras” indicaciones (ver tabla 2).

Contrariamente a lo expuesto en el párrafo anterior, el gasto debido a esta profilaxis no discurre paralelamente a su administración, siendo el grupo de cardiopatías el que más gasto produce, seguido del grupo “otras”, y terminando con el grupo de prematuros como el grupo que menos gasto sanitario asociado a palivizumab causa.

Las indicaciones que motivaron la administración de palivizumab en nuestro hospital coinciden con las recomendaciones expuestas por la AAP y la SENEo en sus publicaciones más recientes, de acuerdo, a su vez, a la ficha técnica del medicamento.

La tasa de natalidad se ha visto reducida desde el año 2016 al momento actual, lo que ha ocasionado un menor número de pacientes con necesidad de profilaxis, y, por tanto, un descenso en el uso del palivizumab.

Del total de nuestra muestra, sólo 15 niños fueron diagnosticados de bronquiolitis, de los cuales sólo dos mostraron positividad para VRS. De estos 15, 12 precisaron ingreso hospitalario, pero ninguno falleció durante el ingreso, ni por ninguna causa relacionada con el VRS ni con el palivizumab.

Bibliografía

1. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis [Internet]. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017 [citado 30 de abril de 2021]. p. 211-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27549684/>
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 1 de noviembre de 2014;134(5):e1474-502.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 1 de mayo de 2010;375(9725):1545-55.
4. Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy [Internet]. Vol. 13, *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2017 [citado 2 de mayo de 2021]. p. 293-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470580/>
5. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 12 de julio de 2017 [citado 2 de mayo de 2021];13(9):1-12. Disponible en: </pmc/articles/PMC5612471/>
6. FICHA TECNICA SYNAGIS 50 mg/0,5 ml SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 18 de mayo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/199117003/FT_199117003.html
7. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2).
8. Statement P. AAP Publications Reaffirmed. *Pediatrics*. 2019;144(2):2019-21.
9. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatría*. 2015;82(3):199.e1-199.e2.

10. Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Leante Castellanos JL, Ruiz Campillo CW, Sanz López E, Benavente Fernández I, et al. An update of the recommendations of the Spanish Neonatology Society for the use of palivizumab as prophylaxis for severe infections due to syncytial respiratory virus in high risk infants. *An Pediatr.* 1 de noviembre de 2019;91(5):348-50.
11. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):532-40.
12. Suárez Cabrera P, del Rocío Sevilla V. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita.
13. Medrano C, Garcia-Guereta L, Grueso J, Insa B, Ballesteros F, Casaldaliga J, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: The CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young.* 2007;17(4):360-71.
14. Medrano López C, García-Guereta Silva L, Lirio Casero J, García Pérez J. Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC 21. *An Pediatr.* 2009;71(1):38-46.

ANEXOS

Tablas

| Diagnóstico | Criterio |
|---|-----------------|
| Cromosomopatía (Trisomía 5 p) | Hipotonía |
| Hipertensión pulmonar (2ª a síndrome aspiración meconial que precisó ECMO) | Neumopatía |
| Aciduria glutárica tipo II | Metabolopatía |
| Hipotonía a estudio (sospecha 2ª a encefalopatía-hipóxico isquémica) | Hipotonía |
| Metabolopatía a estudio | Metabolopatía |
| Polimalformación genética | Paliativos |
| Parálisis cerebral infantil | Alteración tono |
| Cromosomopatía (Duplicación cromosoma 16 + secuencia Pierre-Robin) | Hipotonía |
| Miopatía a estudio | Hipotonía |
| Parálisis cerebral infantil 2ª a encefalopatía hipóxico-isquémica postnatal | Alteración tono |
| Síndrome de Down | Hipotonía |
| Síndrome Cri Du Chat | Hipotonía |
| Atrofia muscular espinal tipo 1 | Hipotonía |
| Displasia broncopulmonar con tratamiento a los dos años | Neumopatía |
| Citrulinemia congénita tipo 1 | Metabolopatía |
| Síndrome de Ohtahara | Hipotonía |
| Síndrome de Edwards | Paliativos |
| Hernia diafragmática congénita | Neumopatía |

Tabla 4. Diagnósticos y criterios de indicación de palivizumab diferentes a prematuridad y cardiopatía.



Universidad de Valladolid

INMUNOPROFILAXIS FRENTE A VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL REVISIÓN DE CASOS E INDICACIONES EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO.



Autor: Jorge Valín Barajas

Tutor: Fernando Centeno Malfaz

Cotutor: Sara Isabel Marín Uruña

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda representa una de las cargas sanitarias más importantes en los menores de 2 años a nivel mundial. El virus respiratorio sincicial (VRS) es su causa más prevalente. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal neutralizador del VRS de alta potencia administrado a pacientes de alto riesgo.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Analizar las principales características de los pacientes que han recibido palivizumab como profilaxis frente a VRS durante los últimos 5 años, así como las indicaciones que motivaron su administración.

Objetivos secundarios: Evaluar los costes asociados a la profilaxis con palivizumab. Evaluar si existió alguna indicación fuera de ficha técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los menores de 2 años con indicación de inmunoprofilaxis frente a VRS y su evolución posterior.

RESULTADOS

La principal indicación de su administración fue la prematuridad (n=91; 54,8%) seguida de las cardiopatías (n=57; 34,3%).

El grupo con mayor número de pacientes fue el de prematuros con 29-31^ª SEG.

Existe un claro descenso de la natalidad en los últimos años, lo que ha provocado una disminución del número de pacientes incluidos en el programa de inmunoprofilaxis.

El 10,4% de los pacientes (n=15) fueron diagnosticados de bronquiolitis, de los cuales 12 precisaron ingreso, con una media de estancia de 6,9 días (± DE 2,9). Ocho necesitaron ingreso en UVI pediátrica. Dos fueron positivos para VRS.

Sólo se encontró un caso de éxitus, no relacionado con bronquiolitis.

93 niños recibieron inmunoprofilaxis en una sola estación, 50 en dos estaciones y un solo paciente durante tres estaciones.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa con mayor gasto del grupo de cardiopatías (p < 0,001).

Dentro del grupo de prematuridad, se observó un gasto significativamente mayor a menor edad gestacional.

Todas las indicaciones se ajustaron a la ficha técnica del medicamento.

CONCLUSIONES

El uso de inmunoprofilaxis es mayor en el grupo de prematuros, seguido del grupo de pacientes con cardiopatías, y, por último, el grupo de "otras indicaciones".

Por el contrario, el gasto es mayor en el grupo de cardiopatías, seguido de "otras indicaciones", y por último en el grupo de prematuros.

La administración de esta profilaxis se ajustó a las recomendaciones de las distintas sociedades científicas.

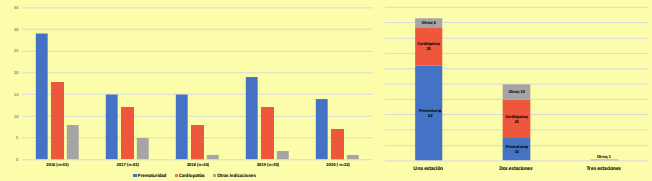


Gráfico 1. Número de niños que recibieron palivizumab por años e indicaciones. Gráfico 2. Número de estaciones de administración de palivizumab.

| Indicación | Mediana gasto [IQR] en euros | Mínimo - Máximo |
|---------------------|------------------------------|--------------------|
| Prematuridad (n=67) | 3949,9 € [2178-6198] | 265,6 € - 17743 € |
| Cardiopatía (n=45) | 9031 € [6094,2-13741,4] | 1806,2 € - 18434 € |
| Otras (n=15) | 6817,6 € [5524-13547] | 531,2 €-31768,1 € |

Tabla 1. Gasto de palivizumab (€) por indicaciones.

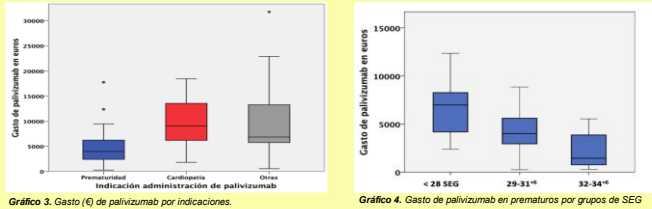


Gráfico 3. Gasto (€) de palivizumab por indicaciones. Gráfico 4. Gasto de palivizumab en prematuros por grupos de SEG.

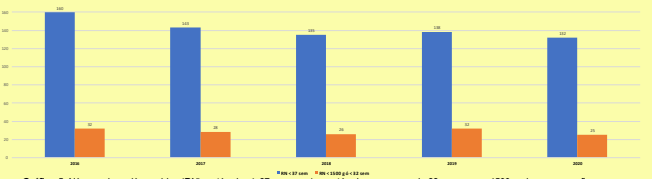


Gráfico 5. Número de recién nacidos (RN) pretérmino (<37 semanas) y pretérminos menores de 32 semanas o 1500 g al nacer, por años.

- Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 12 de julio de 2017 [citado 2 de mayo de 2021];13(9):1-12. Disponible en: /pmc/articles/PMC5612471/
- Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis [Internet]. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017 [citado 30 de abril de 2021]. p. 211-24. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27549684/
- Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Leante Castellanos JL, Ruiz Campillo CW, Sanz López E, Benavente Fernández I, et al. An update of the recommendations of the Spanish Neonatology Society for the use of palivizumab as prophylaxis for severe infections due to syncytial respiratory virus in high risk infants. An Pediatr. 1 de noviembre de 2019;91(5):348-50.
- FICHA TECNICA SYNAGIS 50 mg/0,5 ml SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 18 de mayo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/199117003/FT_199117003.html
- Stamont P. AAP Publications Reaffirmed. Pediatrics. 2019;144(2):2019-21.