

# Efectividad de palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de gestación en España

J. Figueras-Aloy, X. Carbonell-Estrany, J. Quero-Jiménez<sup>1</sup>, B. Fernández-Colomer<sup>2</sup>, J. Guzmán-Cabañas<sup>3</sup>, I. Echaniz-Urcelay<sup>4</sup>, E. Doménech-Martínez<sup>5</sup>; en representación del Grupo IRIS\*

Hospital Clínic. Barcelona. <sup>1</sup>Hospital «La Paz». Madrid. <sup>2</sup>Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>3</sup>Hospital «Reina Sofía». Córdoba. <sup>4</sup>Hospital de Basurto. Bilbao. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

## \*Miembros del Grupo IRIS que participaron en el estudio FLIP-2:

Luis Moltó Ripoll (Hospital «Virgen de las Nieves», Granada), Ricardo Closa Monasterolo (Hospital «Joan XXIII», Tarragona), M. Francisca Benito Zaballos (Hospital Clínico Universitario, Salamanca), Xavier Demestre (Hospital de Barcelona, Barcelona), M. José Hernández Bejarano (Hospital Universitario de Guadalajara), José Luis Fernández Calvo (Hospital Clínico de Valladolid), Xavier Krauel (Hospital «Sant Joan de Déu», Barcelona), Leticia Millán (Complejo Hospitalario «Ciudad de Jaén»), José Quero González (Hospital «La Paz», Madrid), Antonio Bonillo Perales (Hospital Torrecárdenas, Almería), Eduardo Narbona (Hospital Universitario «San Cecilio», Granada), Itziar Echevarría (Hospital Txagorritxu, Álava), Adela Ana Rodríguez (Hospital de Cabueñes, Gijón), Guadalupe Pérez (Hospital Universitario «Virgen Macarena», Sevilla), Andrés Martínez Gutiérrez (Hospital General de Albacete), María Jesús Ripalda Crespo (Hospital Universitario «Príncipe de Asturias», Madrid), Manuel Sánchez-Luna (Hospital «Gregorio Marañón», Madrid), Fernando Centeno Malfaz (Hospital Universitario «Río Hortega», Valladolid), Luis Paísán Grisolia (Hospital Donostia, San Sebastián), M. José Santos Muñoz (Hospital «Severo Ochoa», Madrid), Francisco Guerra García (Hospital General de Móstoles, Madrid), José López Sastre (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Manuel García del Río (Hospital Materno-Infantil de Málaga), Juana Guzmán Cabañas (Hospital «Reina Sofía», Córdoba), Eduardo Doménech (Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife), Gemma Ginovart Galiana (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Antonio Gutiérrez Benjumea (Hospital Universitario de Valme, Sevilla), Carmen Mendivil (Hospital «Virgen del Camino», Pamplona), José María Fraga (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela), Salvador Salcedo Abizanda (Hospital «Vall d'Hebron», Barcelona), Gemma Novoa (Complejo Hospitalario «Cristal Piñón», Ourense), José Luis Fernández Trisac (Hospital «Juan Canalejo», A Coruña), Ernesto J. Pérez González (Hospital «Ntra. Sra. Candelaria», Santa Cruz de Tenerife), Carlos Paredes (Hospital Clínico Universitario, Valencia), Íñigo Echániz (Hospital de Basurto, Bilbao), Gerardo Romera (Hospital «Montepríncipe», Madrid), Joaquín Ortiz (Hospital del SAS de Jerez, Cádiz), Vicente Roqués (Hospital «La Fe», Valencia), Josep Figueras Aloy (Hospital Clínic, Barcelona).

## Resumen

**Objetivo:** Se pretende evaluar la efectividad de palivizumab para prevenir ingresos por el virus respiratorio sincitial (VRS) cuando es administrado a ex prematuros de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de gestación, con menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS y que presenten alguna de las combinaciones de factores de riesgo de ingreso por VRS.

**Pacientes y métodos:** Se ha utilizado la base de datos del estudio FLIP-2, excluyendo los niños sin ningún factor de riesgo. Se estudió a 627 niños tratados con palivizumab y 4.092 que no lo recibieron. Las agrupaciones de factores de riesgo combinaron dos «factores mayores» (edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación; hermano mayor que fuera a la escuela o asistencia a la guardería) y dos «factores menores» (gestante fumadora; sexo varón). Se han calculado los diferentes riesgos absoluto y relativo y el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para cada combinación de factores de riesgo.

**Resultados:** En cada combinación se encuentra un menor peso y una menor edad gestacional altamente significativos ( $p < 0,001$ ) en los niños tratados con palivizumab. En la combinación «2 factores mayores» se encuentra el menor NNT (13,5),

## Abstract

**Title:** Effectiveness of palivizumab to prevent hospitalization for respiratory syncytial virus infection in preterm infants 32<sup>1</sup> to 35<sup>0</sup> weeks' gestation in Spain

**Objective:** The objective of the study was to evaluate effectiveness of palivizumab to prevent respiratory syncytial virus (RSV) infection when administered to former preterm infants 32<sup>1</sup> to 35<sup>0</sup> weeks' gestation aged less than 6 months at the beginning of RSV season using any of the possible combinations of known risk factors for RSV hospitalization.

**Patients and methods:** Data were retrieved from the FLIP-2 study database. Infants without risk factors were excluded. The database included 627 infants who received palivizumab and 4,092 who did not. Seven accumulative subgroups were established according to the combinations of risk factors combining two "major factors" (chronological age less than 10 weeks at the beginning of RSV season or being born during the first 10 weeks of the season; school-age siblings or daycare attendance) and two "minor factors" (mother smoking during pregnancy; male gender). Absolute risk, relative risk, and number needed to treat (NNT) were obtained for each subgroup.

**Results:** In each subgroup, birth weight and gestational age were significantly lower in palivizumab treated infants. The

y si se añade la combinación «1 factor mayor + 2 factores menores», el NNT alcanza un valor de 15,1. La combinación que sólo exige la presencia de un factor mayor o menor correspondiente al estudio global. Ingresaron 186 (4,55%) no tratados con palivizumab y 9 (1,44%) de los tratados ( $p < 0,001$ ; NNT= 32,2).

**Conclusiones:** En los ex prematuros de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas, con una edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación VRS o que hayan nacido en las 10 primeras semanas de la estación, y con un hermano mayor que vaya a la escuela o asista a la guardería, para prevenir un ingreso VRS habría que administrar palivizumab a 14 de ellos.

## Palabras clave

Prematuridad, virus respiratorio sincitial, hospitalización, palivizumab, tabaquismo

## Introducción

La infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) causa una enfermedad respiratoria aguda en sujetos de cualquier edad, pero más grave en los lactantes. Los prematuros que desarrollan una enfermedad por el VRS son propensos a presentar infecciones primarias complicadas y reinfecciones a menudo graves<sup>1</sup>. Las sociedades médicas españolas abogan cada vez más por implementar programas preventivos, como las «Recomendaciones para la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial», elaboradas por el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN) en el año 2000<sup>2</sup> y su revisión en los años 2002<sup>3</sup> y 2005<sup>4</sup>. La frecuencia de bronquiolitis en los prematuros de entre 33 y 35 semanas de edad gestacional (EG) se sitúa en un 6-8%, si bien cuando se diferencian los casos VRS positivos estas cifras suelen ser de la mitad<sup>5,6</sup>. Estos datos coinciden con los hallazgos del estudio de cohortes prospectivo FLIP-2<sup>7</sup>, en el que se constató en dos estaciones que el porcentaje de ingresos por VRS en niños de 32-35 semanas de EG era del 4,7%, con una gravedad parecida a la de los niños de menor EG. Sin embargo, en números absolutos, los ingresos VRS en ex prematuros de 32-35 semanas de EG son lógicamente superiores a los ingresos VRS en menores de 32 semanas de EG<sup>8</sup>, y por ello comportan una mayor utilización de recursos sanitarios<sup>9</sup>.

Desde el punto de vista clínico, para prevenir la infección por el VRS se dispone de palivizumab, constituido por anticuerpos IgG monoclonales humanizados anti-VRS que inhiben específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. Este producto es eficaz y seguro, pero tiene un alto coste<sup>10,11</sup>. Algunas publicaciones recientes abogan por limitar el uso generalizado de palivizumab en el segmento de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de EG<sup>12</sup>, definiendo mejor los factores que incrementan el riesgo de hospitalización. En nuestro medio, estos factores de riesgo han sido estudiados median-

combination “2 major factors” showed a NNT of [13,5], and when merged with “1 major factor or 2 minor factors” the NNT reached 15.1. Combination requesting only one risk factor either major or minor corresponded by design to the global study. 186 patients of the treated group (4.55%) and 9 patients of the non-treated group (1.44%) were admitted to the hospital, of the treated ( $p < 0.001$ ; NNT of 32.2).

**Conclusion:** In former preterm infants 32<sup>1</sup> to 35<sup>0</sup> weeks' gestation with chronological age less than 10 weeks at the beginning of RSV season (or being born during the first 10 weeks of the season) and with school-age siblings or daycare attendance, 14 should be treated with palivizumab to prevent one RSV hospitalization.

## Keywords

Preterm infants, respiratory syncytial virus, hospitalization, palivizumab, tobacco smoking habit

te un ensayo multicéntrico de casos y controles (FLIP)<sup>13</sup> y otro ensayo multicéntrico de cohortes (FLIP-2)<sup>7</sup>. Las principales combinaciones de factores de riesgo asociados con la hospitalización por VRS en la cohorte del estudio FLIP-2 han sido recientemente publicados<sup>14</sup>, destacando dos «factores mayores» (*odds ratio* [OR] >2; edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación, o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación; hermano mayor que vaya a la escuela o asista a la guardería) y dos «factores menores» (OR <2; madre fumadora durante la gestación y sexo varón).

La eficacia de palivizumab en la disminución de la probabilidad de hospitalización por VRS ha sido demostrada en el estudio Impact<sup>15</sup>, pero existen pocos estudios sobre la efectividad, es decir, no se dispone de resultados sobre la práctica clínica habitual. El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad profiláctica de palivizumab (disminución de la posibilidad de hospitalización), administrado o no a poblaciones homogéneas de ex prematuros españoles de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de EG, con una edad inferior a 6 meses al inicio de la estación VRS y que presenten alguna de las diferentes combinaciones de los factores de riesgo asociados con mayor probabilidad de ingreso por VRS.

## Pacientes y métodos

Se ha utilizado el conjunto de niños de la base de datos elaborada para el estudio FLIP-2<sup>7</sup>, siempre y cuando presentaran al menos uno de los cuatro factores de riesgo de hospitalización que definen las diferentes «combinaciones de factores de riesgo», con limitada utilidad predictiva demostrada en un trabajo previo<sup>14</sup>. El grupo completo del estudio FLIP-2 se obtuvo con un diseño observacional y prospectivo de una cohorte de prematuros de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de EG, nacidos en España entre el 1 de abril de 2005 y el 30 de abril de 2007. Así, se incluían to-

dos los lactantes menores de 6 meses de edad al iniciarse dos estaciones consecutivas del VRS (2005 y 2006), o bien nacidos durante ambas estaciones, y que fueron atendidos en algunos de los 37 hospitales participantes. De estos niños se recogían al alta del ingreso neonatal y después telefónicamente en el mes de mayo de cada estación una serie de posibles factores de riesgo y si habían recibido profilaxis con palivizumab; sobre todo se preguntaba si habían requerido algún ingreso hospitalario por una infección respiratoria causada por el VRS. Este dato permitió dividirlos en el grupo de ingresos VRS y en el grupo de niños sin ningún ingreso respiratorio. Ningún niño falleció.

La administración de palivizumab no fue aleatorizada, sino que dependió del criterio clínico de cada facultativo y de la política de cada hospital. Se sugirió que se siguieran los criterios de la SEN<sup>4</sup>, en especial en lo relativo a que los niños tratados con palivizumab presentaran al menos dos factores de riesgo de los siguientes: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación, o haber nacido en las 10 primeras semanas de la misma; ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica); tener al menos un hermano en edad escolar (<14 años); asistencia a guardería; antecedentes familiares de sibilancias, y condiciones de hacinamiento en el hogar ( $\geq 4$  personas adultas).

Una vez depurados los registros de datos del estudio FLIP-2, y excluidos los niños sin ningún factor de riesgo, se aceptaron como válidos para este estudio 4.719 niños, repartidos en 195 in-

gresos VRS y 4.524 no ingresos. En la base de datos final del estudio FLIP-2 había 680 neonatos que recibieron palivizumab y 4.761 que no lo recibieron. De los tratados con palivizumab, sólo se incluyeron en el presente estudio 627, ya que los restantes no presentaban ninguno de los factores de riesgo considerados. En los no tratados con palivizumab se han incluido 4.092 que presentaban algún factor de riesgo. Con el tamaño de la muestra finalmente disponible se pueden detectar diferencias en la probabilidad de ingreso por infección por el VRS de un 5 a un 1,5%, para un nivel de significación alfa del 95% y una potencia de contraste (1-beta) del 80% en un contraste unilateral<sup>16</sup>.

En el estudio estadístico, para determinar la efectividad de palivizumab en la prevención de ingresos VRS según la combinación de factores de riesgo, se ha dividido la muestra total en varios subgrupos acumulativos, lo que ha permitido un cálculo del riesgo absoluto (RA) de ingreso VRS con o sin palivizumab, la reducción del riesgo absoluto (RRA), el riesgo relativo (RR) y su reducción (RRR), así como el número de pacientes que es necesario tratar (NNT), para cada una de las combinaciones de factores de riesgo. En cada valor se ha determinado el intervalo de confianza del 95%. Para explorar la homogeneidad de los subgrupos de tratados y no tratados con palivizumab en cada combinación de factores de riesgo, se ha utilizado la prueba de la  $\chi^2$  al cuadrado o la prueba de la *t* de Student según las variables fueran cualitativas (factores de riesgo) o cuantitativas (peso al nacimiento, EG). Se ha aceptado un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

TABLA 1

**Homogeneidad de los niños tratados y no tratados con palivizumab (PVZ) en cada una de las combinaciones de factores de riesgo**

	<i>n</i>	<i>Peso nacer (g)</i>	<i>Edad de gestación (s)</i>	<i>Edad cronológica</i>	<i>Hermanos o guardería</i>	<i>Fumar en gestación</i>	<i>Sexo varón</i>
2 mayores + 2 menores	PVZ: 21	1.821 (402)***	33,0 (0,76)***	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)
	No PVZ: 76	2.136 (338)	34,0 (0,84)	0	0	0	0
2 mayores + 1 menor	PVZ: 111	1.916 (410)***	33,2 (0,89)***	111 (100%)	111 (100%)	33 (29,7%)	99 (89,2%)
	No PVZ: 471	2.136 (407)	33,9 (0,80)	0	0	145 (30,8%)	402 (85,4%)
2 mayores	PVZ: 175	1.879 (398)***	33,2 (0,88)***	175 (100%)	175 (100%)	33 (18,9%)	99 (56,6%)
	No PVZ: 752	2.095 (396)	34,0 (0,82)	0	0	145 (19,3%)	402 (53,5%)
2 mayores o 1 mayor + 2 menores	PVZ: 213	1.874 (394)***	33,3 (0,88)***	193 (90,6%)	195 (91,5%)	71 (33,3%)	137 (64,3%)
	No PVZ: 968	2.080 (394)	33,9 (0,82)	843 (87,1%)	877 (90,6%)	361 (37,3%)	618 (63,8%)
2 mayores o 1 mayor + 1 menor	PVZ: 399	1.857 (392)***	33,3 (0,88)***	291 (72,9%)***	283 (70,9%)	112 (28,1%)	272 (70,7%)*
	No PVZ: 2.155	2.082 (388)	33,9 (0,81)	1.342 (62,3%)	1.565 (72,6%)	534 (24,8%)	1.632 (75,7%)*
2 mayores o 1 mayor + 1 menor o 2 menores	PVZ: 413	1.854 (391)***	33,3 (0,88)***	291 (70,5%)***	283 (68,5%)	126 (30,5%)	296 (71,7%)*
	No PVZ: 2.305	2.074 (391)	33,9 (0,81)	1.342 (58,2%)	1.565 (67,9%)	684 (29,7%)	1.782 (77,3%)*
1 mayor o 1 menor	PVZ: 627	1.834 (398)***	33,3 (0,91)***	361 (57,6%)***	336 (53,6%)	140 (22,4%)	373 (59,5%)
	No PVZ: 4.092	2.057 (392)	33,9 (0,81)	1.703 (41,6%)	2.094 (51,2%)	820 (20,1%)	2.543 (62,1%)

Factores de riesgo mayores: a) edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación, y b) hermano mayor que va a la escuela o guardería, o asistencia del propio niño a la guardería.

Factores de riesgo menores: a) madre fumadora durante la gestación, y b) sexo varón.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

TABLA 2

## Utilidad profiláctica de palivizumab en cada una de las combinaciones de factores de riesgo

	PVZ	Ingreso VRS		p	RA sin PVZ	RA con PVZ	RRA	RR	RRR	NNT
		Sí	No							
2 mayores + 2 menores	Sí	2	19	0,510 NS	18,4%	9,5%	8,9%	51,7%	48,3%	11,2
	No	14	62							
2 mayores + 1 menor	Sí	4	107	0,022	10,6%	3,6%	7,0%	33,9%	66,1%	14,3
	No	50	421							
2 mayores	Sí	5	170	0,002	10,2%	2,9%	7,4%	27,9%	72,1%	13,5
	No	77	675							
2 mayores o 1 mayor + 2 menores	Sí	5	208	0,001	9%	2,3%	6,6%	26,1%	73,9%	15,1
	No	87	881							
2 mayores o 1 mayor + 1 menor	Sí	8	391	0,001	6,3%	2,0%	4,3%	31,8%	68,2%	23,2
	No	136	2.019							
2 mayores o 1 mayor + 1 menor o 2 menores	Sí	8	405	0,001	6,1%	1,9%	4,2%	31,9%	68,1%	24,2
	No	140	2.165							
1 mayor o 1 menor	Sí	9	618	<0,001	4,5%	1,4%	3,1%	31,6%	68,4%	32,2
	No	186	3.906							

PVZ: palivizumab; VRS: virus respiratorio sincitial; RA: riesgo absoluto; RRA: reducción del riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar. Entre paréntesis se expresa el intervalo de confianza del 95%.

Factores de riesgo mayores: a) edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación, o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación, y b) hermano mayor que va a la escuela o guardería, o asistencia del propio niño a la guardería.

Factores de riesgo menores: a) madre fumadora durante la gestación, y b) sexo varón.

## Resultados

En la tabla 1 se muestra la homogeneidad de los dos subgrupos (tratados y no tratados con palivizumab) en cada una de las diferentes «combinaciones de factores de riesgo». Cabe destacar que en cada estrato se encuentra un menor peso y una menor EG estadísticamente significativos en los tratados con palivizumab. Ninguno de los cuatro factores de riesgo se encuentra en mayor proporción en los tratados con palivizumab que en los no tratados, a excepción del factor «edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación», que se presenta más frecuentemente en los tratados con palivizumab a partir de la combinación de factores de riesgo «2 mayores o 1 mayor + 1 menor».

En la tabla 2 se resumen las cifras que evalúan la efectividad profiláctica de palivizumab en cada una de las combinaciones de factores de riesgo consideradas (estratos sumatorios). Se puede observar que la administración de palivizumab disminuye significativamente la probabilidad de ingreso VRS en todas las combinaciones de factores de riesgo consideradas, a excepción de la primera (presencia de los cuatro factores de riesgo), probablemente por falta de potencia estadística dado el reducido número de casos con 4 factores de riesgo. En la combinación de factores de riesgo «2 factores mayores» se demuestra una asociación significativa del tratamiento con palivizumab en una reducción de los ingresos VRS ( $p=0,002$ ), con

el menor NNT (13,5). Si se añade a «2 factores mayores» la combinación «1 factor mayor + 2 factores menores», el NNT es de 15,1. La última combinación de factores de riesgo sólo exige la presencia de un factor, sea mayor o menor; por tanto, corresponde al estudio global, sin estratificación, de tratados con palivizumab frente a no tratados con palivizumab en relación con los ingresos VRS. De los no tratados con palivizumab ingresan 186 de 4.092 (4,55%), mientras que de los tratados sólo ingresan 9 de 627 (1,44%) (RRA= 3,1%; NNT= 32,2;  $p<0,001$ ).

## Discusión

Los ex prematuros son una población de riesgo que aporta un elevado porcentaje de lactantes con infecciones graves y hospitalizaciones por VRS durante la estación invernal, cuando predominan las viriasis respiratorias. La frecuencia de hospitalizaciones por VRS oscila entre un 13% en los prematuros  $\leq 32$  semanas de EG (alcanzando hasta el 25% si tienen displasia broncopulmonar)<sup>17-19</sup> y el 5% si su EG está comprendida entre 32 y 35 semanas (FLIP-2)<sup>7</sup>.

Para prevenir la infección por el VRS, existe un cierto debate acerca de la conveniencia de administrar palivizumab basado en estudios bibliométricos<sup>20</sup> y farmacoeconómicos de diversa calidad y enfoques diferentes<sup>21</sup>. La eficacia de palivizumab no puede cuestionarse hoy en día tras los estudios aleatorizados prospectivos y ciegos, con potencia adecuada, que se realiza-

ron en el estudio Impact<sup>15</sup> y con pacientes cardiopatas<sup>24</sup>. El seguimiento prospectivo de grandes cohortes de prematuros en España<sup>7,8,19</sup> y los amplios registros de otros países<sup>22</sup> reafirman, con un nivel de evidencia muy alto, su eficacia y seguridad en la prevención de la hospitalización por VRS en la práctica real. La utilización de la variable «hospitalización» como objetivo principal ha suscitado críticas entre los autores que preferirían observar un descenso de la mortalidad en los lactantes que reciben la profilaxis. Afortunadamente, en nuestro medio la mortalidad es tan baja (aunque seguro existente) que la muestra necesaria para demostrarlo hace imposible este estudio, a menos que se cree al respecto una red europea que recoja todos los casos.

En nuestro trabajo hallamos que el NNT con palivizumab, para prevenir un ingreso VRS cuando está presente sólo un factor de riesgo, es de 32,2; si están presentes dos factores, el NNT es de 24,2, pero si se trata de los dos factores mayores, el NNT es de 13,5. Aunque idealmente los estudios deben realizarse en términos de eficacia (estudios prospectivos, aleatorizados y controlados)<sup>23</sup>, los estudios de efectividad que se basan en la práctica clínica habitual también son útiles. En la actualidad sólo se dispone de dos estudios prospectivos aleatorizados y controlados para calcular los NNT de la eficacia de la profilaxis con palivizumab para evitar ingresos VRS en prematuros (estudio Impact<sup>15</sup>) y en cardiopatas<sup>24</sup>. González de Dios et al. revisan a fondo estos aspectos<sup>25</sup>. El estudio Impact<sup>15</sup> incluyó a 740 prematuros sin displasia broncopulmonar, en los que la RRA fue del 6,3% (NNT= 16). Otros estudios refieren cifras estimadas de eficacia, y NNT que oscila entre 11,7 y >29. Sin embargo, en el estrato de prematuros de 32-35 semanas de EG, el estudio Impact<sup>15</sup> indica solamente que el tratamiento con palivizumab condiciona una RRR de ingreso por VRS del 80%. Simoes et al.<sup>26</sup>, basándose en el estudio FLIP<sup>13</sup> en prematuros españoles de 33<sup>o</sup> a 35<sup>o</sup> semanas de gestación, elaboran un modelo predictivo de ingreso VRS y estiman que el NNT por intención de tratar a todos los pacientes con un nivel de protección del 75% es de 11,7, asumiendo un 5% de hospitalización VRS<sup>27,28</sup> y un 80% de RRR del tratamiento con palivizumab<sup>15</sup>. Duppenhaler et al.<sup>11</sup>, a partir de un estudio observacional retrospectivo de los ingresos VRS durante dos estaciones VRS en Suiza, estiman que el NNT de los prematuros ≤35 semanas con edad ≤6 meses al inicio de la estación VRS, sin tener en cuenta factores de riesgo, es de 29. Como para los menores de 32 semanas el NNT es inferior (según el estudio Impact<sup>15</sup>, 16 para aquellos sin displasia broncopulmonar y 20 para los que la presenten), la cifra esperada en los de 32-35 semanas de EG será superior a 29. Por tanto, los NNT obtenidos en nuestro trabajo (entre 13,5 y 32,2) se encuentran en el intervalo referido en la bibliografía para prematuros de 32-35 semanas de EG (11,7 a >29).

En nuestro estudio, el factor mayor más importante es la escasa edad cronológica del lactante. Duppenhaler et al.<sup>11</sup> también refieren que el mayor factor pronóstico de gravedad clínica en un ingreso VRS es tener poca edad cronológica, incluso en ausencia de otros factores de riesgo. Estos autores

encuentran que aproximadamente el 50% de los ingresos en unidades de cuidados intensivos se producía en mayores de 35 semanas de EG y con una edad cronológica inferior a 1 mes, por lo que, de ser más barato palivizumab, podría indicarse una sola dosis a todos los neonatos antes del alta hospitalaria durante la estación VRS, para disponer de anticuerpos anti-VRS durante el primer mes. El NNT estimado sería de 294, pero con una sola dosis de palivizumab en vez de cinco.

Nuestro estudio de efectividad profiláctica de palivizumab tiene algunas limitaciones. El principal punto débil es la falta de aleatorización a la hora de administrarlo. Para contrarrestar en lo posible este desvío, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: a) la administración de palivizumab no siguió unos criterios estrictos (la normativa de la SEN<sup>4</sup>), sino que dependió de cada facultativo y de la política de cada hospital; b) los factores de riesgo fueron algo distintos para la administración de palivizumab (basados en el estudio FLIP<sup>13</sup>) que para la inclusión en el presente trabajo (basado en el estudio FLIP-2<sup>7,14</sup>), ya que los resultados del FLIP-2 fueron diferentes a los del FLIP, y c) el análisis se estratificó según las diferentes combinaciones de factores de riesgo. Por tanto, se observa claramente en todos los estratos que los clínicos españoles trataron con palivizumab a los prematuros de menor peso de nacimiento y con menor EG. Sin embargo, estos dos factores no se comportan como factores de riesgo de ingreso VRS en los prematuros de 32<sup>o</sup> a 35<sup>o</sup> semanas de EG<sup>7,13</sup>, por lo que no influirían en la prevención o no del ingreso VRS. La edad cronológica sólo era inferior en los tratados en los estratos más numerosos, mientras que el resto de factores de riesgo eran similares entre los tratados y no tratados con palivizumab. Por todo ello, consideramos que los valores obtenidos de efectividad son probablemente cifras más válidas que las simples estimaciones publicadas<sup>11,26</sup>.

La efectividad en la práctica clínica de palivizumab depende de la tasa basal de ingresos por VRS, que varía según los hospitales y regiones. Nuestra cohorte estudiada muestra que la cifra global en España de ingresos por infección VRS en los prematuros de 32<sup>o</sup> a 35<sup>o</sup> semanas de EG no tratados con palivizumab es del 4,5%. Teniendo en cuenta que la población inicial del estudio FLIP-2 estuvo compuesta por 5.441 niños, la combinación de «2 factores mayores» se ha presentado en 927 niños (un 17% de la población) y la de «2 factores mayores o 1 mayor + 2 menores» en 1.181 niños (un 21,7% de la población). Estos porcentajes poblacionales serían los tributarios a recibir profilaxis con palivizumab, si se consideraran asumibles como coste-efectivos en estudios farmacoeconómicos locales<sup>29</sup>.

## Conclusiones

En los ex prematuros de 32<sup>o</sup> a 35<sup>o</sup> semanas de EG, con una edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la estación VRS, o que hayan nacido en las 10 primeras semanas de la misma, y con un hermano mayor que vaya a la escuela o asista a la guardería, para prevenir 1 ingreso VRS habría que administrar palivizumab a 14 de ellos. ■■■

## Bibliografía

1. Groothuis JR, Gutiérrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1988; 82: 199-203.
2. Carbonell-Estrany J, Quero J, Figueras J, García-Alix A, Alomar A, Blanco D, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 372-374.
3. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J; Comité de Estándares de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 334-336.
4. Figueras J, Quero J; Comisión de estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 357-362.
5. Bonillo A, Díez Delgado J, Ortega A, Infante P, Jiménez M, Batlles J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact RSV Study Group. *An Esp Pediatr*. 2000; 53: 527-532.
6. González H, García F, Fernández J, Izquierdo B, Pino A, Blanco A. Estudio clinicoepidemiológico de la bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000; 53: 520-526.
7. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. 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; 27: 788-793.
8. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr*. 2003; 143: 133S-141S.
9. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003; 143: 150S-156S.
10. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infant. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: 286F-289F.
11. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for respiratory syncytial virus in infants. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131: 146-151.
12. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina medicaid program. *Pediatrics*. 2004; 114: 1.612-1.619.
13. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 815-820.
14. Figueras-Aloy J, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, Doménech-Martínez E, 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<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de gestación en España. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 47-53.
15. 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.
16. Doménech JM. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Herder, 1977.
17. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 592-597.
18. Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus (RSV) infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 874-879.
19. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effectiveness of palivizumab prophylaxis in decreasing syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 823-827.
20. González de Dios J, Ochoa C. La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab). Una panorámica a través de la medicina basada en la evidencia. *Rev Esp Pediatr*. 2003; 59: 391-402.
21. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12(36).
22. Romero R. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22 Supl 2: 46-54.
23. Korppi M. Palivizumab prophylaxis: how to compare pre- and post-prophylaxis eras? *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42: 660.
24. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143: 532-540.
25. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Balaguer Santamaría A. La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab) en cardiopatías congénitas: revisión crítica de la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9: 71-100.
26. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalization of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respiratory Res*. 2008; 9: 78.
27. Law B, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, 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: 806-814.
28. Simoes EAF. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res*. 2002; 3 Supl 1: 26-33.
29. Lázaro P, Figueras J, Doménech E, Echaniz I, Closa R, Wood MA, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por VRS en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 316-324.