

Estudio de costo-efectividad de la profilaxis VRS en Chile

Dra. María Angélica Palomino⁽¹⁾, Dr. Francisco Prado⁽²⁾, E.U. Pamela Salinas⁽³⁾,

Dra. Mónica Morgues⁽¹⁾, Dr. Pedro Astudillo⁽³⁾

1. Universidad de Chile. Ministerio de Salud

2. Pontificia Universidad Católica de Chile

3. Ministerio de Salud

La eficacia del palivizumab en la severidad de la enfermedad por virus respiratorio sincicial (VRS) en prematuros y displasia broncopulmonar (DBP) ha sido bien demostrada⁽¹⁾; sin embargo, los costos asociados a la profilaxis en Chile no se conocen claramente. El Ministerio de Salud (MINSAL) comenzará un programa piloto de profilaxis de VRS con palivizumab en 40 prematuros portadores de DBP con dependencia de oxígeno en el área sur oriente de Santiago en abril del 2008.

Los estudios de costo-efectividad son esenciales para establecer el real valor de la intervención con medidas terapéuticas y preventivas. Esta es una pregunta muy importante de resolver, por lo tanto debemos disponer de información para realizarlo y así extender el programa a otros niños en riesgo.

Proponemos un estudio de seguimiento de 2 cohortes de prematuros portadores de DBP con el fin de obtener datos reales actualizados para realizar un estudio de costo-efectividad y evaluar la eficiencia de la intervención con palivizumab (Abbott, Synagis®) en prematuros con DBP en alto riesgo de infección grave por VRS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar lactantes en riesgo al inicio de la estación de VRS, que en Chile va desde Mayo a Septiembre^(2,3,4,5).

2. Identificar 40 prematuros con DBP en oxígeno ambulatorio, menores de un año de edad en profilaxis con Synagis® en 2 hospitales regionales de Santiago (Padre Hurtado y Sótero del Río), designados por MINSAL para la realización de la profilaxis (programa piloto nacional).

3. Se identificarán 30 pacientes controles, consistentes en prematuros con DBP con oxígeno ambulatorio atendidos en las 6 restantes instituciones de Santiago. Todos los centros atienden niños con condiciones socio-demográficas semejantes.

4. Se realizará seguimiento de pacientes en riesgo de una infección severa por VRS, de manera de iniciar la profilaxis inmediatamente previo al inicio de la temporada de VRS y durante ella.

5. Obtener datos de los centros involucrados y aplicar

un cuestionario breve a los padres, con el fin de caracterizar los casos y controles en relación a historia médica y aspectos socio-demográficos.

6. Entrenar a los padres de los prematuros con DBP en relación a la infección por el virus y entregar material educativo preparado especialmente para ello, tanto al inicio como durante la temporada de VRS en casos y controles.

7. Evaluar el impacto de Synagis® en relación a las tasas de hospitalización por infección respiratoria baja (IRAB) por VRS.

8. Evaluar el impacto de Synagis® en tasas de hospitalización a unidades de cuidados intensivos por IRAB por VRS.

9. Evaluar el impacto del Synagis® en la morbilidad a 1 año y mortalidad por IRAB por VRS

10. Obtener datos reales en forma prospectiva en una epidemia determinada con el fin de confirmar la hipótesis de que la intervención con Synagis® en prematuros con DBP es costo-efectiva en Chile (próximo estudio).

11. Los casos tendrán una disminución de la incidencia de IRAB por VRS. Los costos asociados a la profilaxis con Synagis® serán menores que los costos asociados a las hospitalizaciones en los controles.

ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan un problema de salud pública importante en todo el mundo. Las IRAB - neumonías y bronquitis obstructivas - son la principal causa de hospitalización en lactantes, especialmente durante las estaciones frías, y son la primera causa de mortalidad en niños entre 1 mes y 4 años⁽⁶⁻⁸⁾.

Los virus respiratorios son los responsables de más del 60% de las IRA en la población pediátrica. Se han descrito cinco grupos de virus responsables de las hospitalizaciones en lactantes y niños: VRS, adenovirus (AD), para influenza, influenza y metaneumovirus humano^(2,9). Varios estudios han establecido las características clínica y el impacto epidemiológico del VRS y AD, siendo el VRS la causa principal^(3,10-13).

Casi todos los niños se infectan con el VRS durante los 2 primeros años de la vida⁽¹⁴⁾. Generalmente la infección se

presenta como una infección respiratoria alta leve, pero hasta el 2% de los lactantes requiere ser hospitalizado en el área norte de Santiago⁽²⁾. La epidemia de VRS ocurre cada año y es responsable del 50 a 80% de las hospitalizaciones durante el invierno. El promedio de duración de las epidemias durante el invierno va entre 3.5 y 5.5 meses y se extienden entre mayo y septiembre en Chile^(2,3,4,5). Hemos descrito 2 tipos de epidemias en nuestro país, que aparecen año por medio: una de inicio precoz y se extiende por 3 meses y la otra comienza más tarde y dura 5.5 meses⁽²⁾.

En pacientes con enfermedades de base, tales como DBP o enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatías congénitas y prematuridad, la bronquiolitis o neumonía por VRS puede transformarse rápidamente en una enfermedad severa y requerir hospitalizaciones prolongadas y muertes^(16,17,18). Se ha demostrado que los prematuros hospitalizados por una infección por VRS requieren 50% más de cuidados en unidades especializadas, tres veces más de uso del recurso kinesiólogo, y se hospitalizan 8 veces más frecuentemente en el período de seguimiento post alta por enfermedades respiratorias y tienen 5 veces más riesgo de morir^(19,20).

En Chile, la hospitalización por infección por VRS en 75 lactantes con DBP nacidos entre 1995 y 2001 en el área norte de Santiago y seguidos por 2 años fue de 21%⁽²¹⁾. Los pacientes portadores de DBP están también en riesgo de infecciones por adenovirus nosocomial que son más severas y fatales. En nuestra cohorte de pacientes la tasa de mortalidad durante el seguimiento fue de 7%, no asociado al VRS directamente, pero sí al motivo de hospitalización que facilitó la adquisición de la infección intrahospitalaria por adenovirus. En la cohorte de Sampalis en Canadá, la mortalidad global fue de 8.1% versus 1.6% en los lactantes hospitalizados por una IRAB no VRS, excluyendo el evento índice⁽²⁰⁾.

Los prematuros que presentan una bronquiolitis por VRS precozmente en la vida tienen mayor riesgo de sibilancias recurrentes.⁽²³⁾ Recientemente un estudio sugiere que la prevención de la infección por VRS con palivizumab puede reducir las sibilancias recurrentes en lactantes prematuros²⁴. En nuestro seguimiento de prematuros con displasia broncopulmonar en el área norte de Santiago durante 2 años se encontró la presencia de al menos un episodio de sibilancias en 53% y de atelectasias crónicas en 22%. Las atelectasias son también una complicación frecuente de la IRAB por VRS que demanda kinesioterapia respiratoria. El manejo de la DBP en Chile está estandarizado de acuerdo a normas nacionales (GES) Los pacientes reciben la vacuna antigripal y antineumocócica.

La prevención del VRS se basa en la educación de los padres sobre la importancia de reducir la exposición del niño a la infección y la profilaxis pasiva. Desde 1996 existe disponible la inmunoglobulina endovenosa (RSV-IGIV)^(24,25) y los anticuerpos monoclonales humanizados preparados sobre la glicoproteína F del VRS (palivizumab, Synagis®).

La US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de palivizumab en 1998 para la prevención de la IRAB por

VRS en niños de alto riesgo, en administración mensual intramuscular. Los resultados de dos ensayos terapéuticos randomizados controlados doble ciego con palivizumab, que incluyeron 2789 lactantes y niños prematuros, con DBP o cardiopatías congénitas demostraron una reducción de la tasa de hospitalización por VRS de 39% a 78% en diferentes grupos^(1,26). Los resultados de estudios observacionales post licencia, sugieren que la inmunoprofilaxis mensual con palivizumab podría reducir las tasas de hospitalización por IRAB por VRS incluso mayores (70%) que las reportadas en los ensayos clínicos controlados⁽²⁷⁾. El estudio IMpact no fue diseñado para investigar mortalidad⁽¹⁾.

La Academia Americana de Pediatría ha publicado guías clínicas para la selección de pacientes de alto riesgo que se beneficiarían con la inmunoprofilaxis mensual con palivizumab^(28,29). Es claro que la profilaxis con palivizumab es beneficiosa^{26, 1}. El impacto económico ha sido evaluado con estudios de costo-efectividad, con diferentes efectos medidos: reducción del número y días de hospitalizaciones y años de vida ganados. Existe una gran variabilidad en estos estudios que en Chile no se han efectuado⁽³⁰⁻³⁹⁾.

Basado en el supuesto de que utilizando palivizumab a nuestra cohorte de pacientes con DBP seguidos, podríamos haber reducido la tasa de hospitalización desde 20 a 10% en vez de 10 a 5% como lo demostró el estudio IMpact⁽¹⁾, podríamos hipotetizar que en nuestro país, la profilaxis de VRS a niños de alto riesgo podría ser eficiente. En la población de pacientes analizados en el estudio IMpact es necesario tratar 16 pacientes con palivizumab para evitar una hospitalización (Número necesario a tratar o NNT)⁽¹⁾. MINSAL ha estimado los costos de cada hospitalización para cada uno de estos niños \$1.000.000, lo que no corresponde a lo real. Es importante contar con valores reales para poder realizar estudios de palivizumab.

Un aspecto crucial en la prevención de lactantes de alto riesgo es la educación de los padres y cuidadores sobre la importancia de disminuir la exposición de niños al VRS. Los niños de alto riesgo deben ser excluidos de situaciones donde la exposición a personas infectadas no puedan ser controladas, tales como salas cunas. El énfasis está en el lavado de manos en todo momento, incluyendo la casa y en evitar la exposición al tabaquismo pasivo⁽¹⁴⁾.

Para el año 2008, el MINSAL decidió iniciar un programa piloto de profilaxis de VRS con palivizumab en 40 lactantes menores de 1 año portadores de DBP y oxígeno dependencia en el área sur oriente en Santiago. La decisión tomada se basó en la información disponible de que el área sur-oriente es la más vulnerable y corresponde al 30% aproximado de la población que atiende FONASA. La inmunización se hará en los domicilios y estará a cargo de una enfermera. Esta situación nos obliga a comparar la evolución de las cohortes de beneficiados y no. En otras circunstancias esto no sería posible desde el punto de vista ético.

Nuestra hipótesis a demostrar es que la intervención con Synagis® en lactantes con DBP en Chile es costo-efectiva. Veremos menor morbilidad aguda y a largo plazo en el grupo

protegido y los costos asociados a la profilaxis de la infección por VRS serán al menos igual o menor que los costos de la cohorte no intervenida. Si esta hipótesis es verdad, MINSAL podría extender la profilaxis a otros niños de alto riesgo según las recomendaciones de la AAP^(28,29).

REFERENCIAS

1. The IMPACT RSV study group. Palivizumab, a humanized RSV monoclonal antibody, reduces hospitalization from RSV infection in high-risk infants. *Paediatrics* 1998; 102: 531-7.
2. Avendaño LF, Larrañaga C, Palomino MA, et al. Community- and hospital-acquired respiratory syncytial virus infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 564-8.
3. Avendaño L F, Palomino M A, Larrañaga C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4879-82.
4. Palomino MA, Avendaño L. Infecciones respiratorias por VRS y adenovirus en Chile: qué hemos aprendido en 14 años de vigilancia epidemiológica. *Rev Pediatr (Santiago)* 2003; 46: 38-47.
5. Palomino MA, Larrañaga C, Montaldo G, Suárez M, Díaz A, Avendaño LF. Infección extra e intrahospitalaria por virus sincitial respiratorio en lactantes. *Rev Chil Pediatr* 1994; 65: 11-16.
6. Girardi B, Astudillo O, Zúñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 292-300.
7. Kaempfer AM, Medina E. Mortalidad infantil reciente en Chile: éxitos y desafíos. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77: 492-500.
8. Young P. White House to expand response to infectious diseases. *ASM News* 1996; 62: 450-1.
9. Lagos R, Avendaño LF, Levine M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus en niños ambulatorios con infecciones agudas respiratorias. *Rev Méd Chile* 1999; 127:1063-72.
10. Larrañaga C, Kajon A, Villagra E, Avendaño LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol* 2000; 60: 342-6.
11. Palomino MA, Larrañaga C, Avendaño LF. Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-31.
12. Palomino MA, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño LF. Adenovirus and respiratory syncytial virus-Adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 337-41.
13. Larrañaga C, Martínez J, Palomino MA, Peña M, Carrión F, Avendaño LF. Molecular characterization of hospital-acquired adenovirus infantile respiratory infection in Chile using species-specific PCR assays. *J Clin Virol* 2007; 39: 175-81.
14. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-28.
15. McIntosh K. Respiratory syncytial virus infections in infants and children: diagnosis and treatment. *Pediatr Rev* 1987; 9: 191-6.
16. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82:199-203.
17. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991; 88: 527-532.
18. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* (2003) 22: pp 540-545.
19. Velliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143: S112-S117.
20. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003; 143: S150-S156.
21. Palomino MA, Morgues M, Martínez F. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Human Development* 2005; 81: 143-149.
22. 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.
23. Pedraz C, Carbonell X, Figueras J, Quero J, the IRIS Study Group. Effectiveness of palivizumab prophylaxis in decreasing syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 823-827.
24. Meissner HC, Groothuis JR. Immunoprophylaxis and the control of respiratory syncytial virus disease. *Pediatrics* 1997; 100: 260-263.
25. Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003; 112: pp 1447-1452.
26. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, and Cardiac Synagis study group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* (2003) 143: pp 532-540.
27. Romero J.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: S46-S54.
28. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-1216.
29. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1442-1446.
30. Lázaro P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood MA, Fitch K. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 316-24.
31. Pedraz C, Carbonell X, Figueras-Aloy J, Quero J and the IRIS Study Group. Effectiveness of palivizumab prophylaxis in decreasing syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 823-827.
32. Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 55-71.
33. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analysis of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1034-1041.
34. Olofsson UH, O'Connoe JP, Chatterton ML, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 1357-1369.
35. Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas Medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1251-1255.
36. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 422-427.
37. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-427.
38. Roedel-Wiedmann T, Liese JG, Grill E, et al. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 237-244.
39. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admissions to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics* 2003; 112: 548-552.
40. www.MINSAL.cl esta referencia esta mal citada. Falta colocar además la fecha de revisión
41. www.prematuros.cl esta referencia esta mal citada. Falta colocar además la fecha de revisión
42. Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN) Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105: 67-70.
43. Figueras J, Querob J, y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincicial. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 357-62.