

Programa de profilaxis VRS en niños con displasia broncopulmonar en Atención Primaria de Salud

Dr. Francisco Prado

Pediatra Broncopulmonar

Unidad Salud Respiratoria, Ministerio de Salud

Subsecretaría de Redes

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Existe una alta proporción de enfermedades respiratorias agudas bajas (IRAB) que motiva anualmente el establecimiento de la Campaña de Invierno destinada a fortalecer las estrategias resolutivas en la Red Asistencial.

Los pacientes más vulnerables son los extremos de la vida, principalmente aquellos pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, las cuales en la primera infancia, se relacionan fuertemente a secuelas respiratorias de la prematuridad.

Este grupo de lactantes tiene mayor riesgo de requerir cuidados especiales y monitorización permanente. Para esto, los pacientes deben ser ingresados a camas críticas, obligando en muchos casos a altos costos por la necesidad de comprar servicios en clínicas privadas. Una estrategia de prevención específica permitiría mejorar los indicadores sanitarios y ahorrar una importante suma de recursos.

En nuestro país nacen anualmente (Anuario INE MINSAL 2004) 259.069 niños. De ellos, alrededor de un 1% (2565) son menores de 1500 g o tienen < de 32 semanas de edad gestacional, con una prevalencia variable de displasia broncopulmonar (DBP) de 20 a 60% en niños con PN de 1500 - 1000 g o < de 1000 g respectivamente (Guías GES). La necesidad de oxigenoterapia prolongada (> 36 semanas) es variable según el peso de nacimiento y puede ir desde el 10% (1250 - 1500 g) al 35% en < de 1000 g. De estos niños un 10% requiere oxigenoterapia ambulatoria durante el primer año de vida. Todos ellos tienen cobertura por el Programa Nacional de Oxigenoterapia Ambulatoria. Cerca del 50% de los pacientes se encuentra en la Región Metropolitana (Anexo A).

Los prematuros abordados en el Plan de Acceso Universal con Garantías Explícitas (PN menor a 1500 g o menores de 32 semanas de edad gestacional) corresponden a dos tipos de pacientes, primero aquellos con DBP sin oxigenoterapia ambulatoria y segundo, los niños con enfermedad pulmonar crónica o DBP con oxigenoterapia ambulatoria. Este último grupo tiene significativo mayor riesgo de desarrollar una IRAB grave por Virus Respiratorio Sincicial (IRAB - VRS), siendo el grupo que concentra los mayores costos e impacto social.

Estos dos grupos de lactantes prematuros tienen una alta tasa de readmisión durante los primeros 2 años de vida (50%), causada hasta en el 30% de los casos por IRAB -

VRS, obligando a hospitalizaciones no menores de 5 días en unidades pediátricas de cama crítica (UCIP/ Unidad de Intermedio), generalmente por insuficiencia respiratoria aguda que requieren ventilación mecánica invasiva en no menos del 10% de los pacientes ingresados.

La ventilación mecánica invasiva tiene implícito el riesgo secundario a establecer una vía aérea artificial (tubo endotraqueal) aumentando las posibilidades de infección intrahospitalaria, daño secundario irreparable de la vía aérea (estenosis subglótica adquirida), daño pulmonar crónico y enfermedad pulmonar obstructiva. También es posible el daño cerebral por hipoxia o apneas preferentemente en niños con injurias anteriores. Todas estas condiciones limitan severamente en el niño la calidad de vida durante la infancia, posiblemente adolescencia y adultez.

Con relación al costo directo de estas hospitalizaciones para el sector público de salud, la Unidad de Respiratoria de MINSAL, estima que la hospitalización de los pacientes pediátricos a los cuales va dirigido este programa, considerando la frecuencia de días de estadía mencionados y valorizando sólo el día cama crítica en Unidades de Cuidados Intensivos - UCI en \$190.000 diarios tiene un costo mínimo de \$1.000.000 en el sistema público. Los costos relacionados a la ventilación mecánica y otras prestaciones pueden elevar considerablemente esta cifra, más aún de ser necesario comprar servicios en el extrasistema, situación posible en Campaña de Invierno.

Las desventajas que las hospitalizaciones por IRAB - VRS conllevan para estos pacientes, sus familias y para el sector público se resumen en:

- Mayor tasa de hospitalización utilizando preferentemente camas críticas (Intensivo e Intermedio), fundamentalmente durante la campaña de invierno.
- Mayor tasa de mortalidad (> al 5%, para una tasa referencial no mayor del 1% de los hospitalizados sin factores de riesgo) y complicaciones pulmonares y extrapulmonares.
- Deterioro de la calidad de vida de estos niños y sus familias prolongando la condición de pacientes con enfermedad pulmonar crónica y requerimientos de tecnologías especiales en domicilio (oxigenoterapia ambulatoria, ventilación mecánica domiciliar) durante los primeros años de la infancia.
- Aumento del riesgo de morbimortalidad durante los 2

Tabla 1.- PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VRS
Recomendaciones AAP (American Academy of Pediatrics)

Prematuros □ ≤28 semanas□	Prematuros □ 29 a 32 semanas□	Prematuros□ 32 a 35 semanas□□	Niños con DBP□	Niños con□ Cardiopatía Congénita□□□□ Hemodinámicamente□□□□ significativa□
Hasta los 12 □ meses de edad□	Hasta los 6 meses□ de edad al inicio□ estación VRS.□	Hasta los 6 meses□ de edad al inicio□ estación VRS□ con 2 ó más□ factores de riesgo□□□ adicionales	Hasta los 2 años,□ en tratamiento último□□ 6 meses con O2,□□□ broncodilatadores□□□	Hasta los 2 años□

primeros años de vida y aumento de la prevalencia de asma en la primera infancia.

- □ Aumento de la presión social sobre el sistema público, por las familias, entorno y los medios de comunicación.
- □ Separación del niño y su familia con deterioro en su desarrollo psicomotor y serios trastornos en la dinámica familiar y social.
- □ Aumento del costo social por pérdida de años de vida ajustados por calidad (QALYS o quality-adjusted life years)

No obstante conocer que la principal causa de morbimortalidad en estos niños altamente vulnerables se relaciona al VRS, actualmente sólo existe cobertura de inmunización desde los primeros 2 meses de vida con vacuna conjugada antineumocócica a seis valencias y vacuna antigripal en los mayores de 6 meses de edad. La cobertura con anticuerpos monoclonales anti VRS se encuentra disponible en nuestro país desde hace varios años sin existir estudios disponibles de costo efectividad. Las controversias que han limitado su indicación extendida han sido ampliamente abordadas en literatura médica, relacionas principalmente por la ausencia en la década de los 90 de este tipo de estudio⁽¹⁾.

Los pacientes mencionados suman la totalidad de la población objetivo con enfermedad pulmonar crónica o DBP broncopulmonar (DBP) , dentro del sistema público, con mayor riesgo de enfermar y morir por IRAB - VRS, sin que hasta la fecha haya una solución programada, sistemática y regular determinando una marcada inequidad con aquellos beneficiarios de salud del sistema privado que puedan costear esta intervención preventiva disponible sin restricciones en nuestro país.

En la Guía GES para DBP (www.minsal.cl) se hacen recomendaciones genéricas de prevención de la morbimortalidad en los 2 primeros años de vida. Sin incluir recomendaciones específicas de profilaxis para el VRS. Luego de esta publicación, la información científica disponible ha motivado su inclusión en diferentes guías clínicas internacionales^(2,3). La Tabla 1, resume las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁽¹⁾.

JUSTIFICACIÓN DEL PROGRAMA

El avance de la medicina en nuestro país, como el desarrollo de las Unidades de Neonatología y el aporte de programas nacionales (surfactante, IRA, y oxigenoterapia ambulatoria), han permitido mejorar la sobrevida en forma creciente de los prematuros < de 32 semanas de edad gestacional. No obstante, la alta tasa de reingreso durante los 2 primeros años de vida, se traduce en un mayor riesgo de hospitalización, ventilación mecánica, letalidad y complicaciones respiratorias en la infancia temprana y tardía.

Por otra parte, la profilaxis con anticuerpos monoclonales anti VRS ha demostrado disminuir las tasas de hospitalización en un 50% en los niños con factores de riesgo como DBP, prematuros menores de 35 semanas y lactantes con cardiopatía congénita. En los países desarrollados y en prematuros menores de 32 semanas de EG se logro disminuir la tasa de hospitalización por IRAB-VRS en 50% (10 a 5%)⁽⁴⁾, llegando incluso al 70% con una admisión del 4% en el reporte de la red de seguimiento español⁽⁷⁾. Esta disminución promedio fue mayor en los prematuros sin DBP. En los países latinoamericanos la tasa de hospitalización durante el primer año de vida es significativamente mayor (20 a 30%), en Argentina los análisis de costo efectividad considerando una reducción hipotética de la tasa hospitalización (78% para los niños sin DBP y 39% para los niños con DBP) incorporando diferentes grupos de riesgo señalan un NNT para impedir una hospitalización significativamente menor (4 a 7) al haber niños menores de 10 años y pobre escolaridad materna comparada con la identificada en países desarrollados (NNT = 16)⁽⁴⁾.

En Chile en un seguimiento de 10 años (1994-2004) en la Región Metropolitana (SSMC) se identifico como factor de riesgo la dependencia de oxígeno. Aún cuando las tasas de hospitalización por causas respiratorias disminuyeron casi en un 50% (67% - 26%), se logro identificar al VRS en 22% de las hospitalizaciones por IRAB. Esta tasa de hospitalización aumenta significativamente en los niños con PN menor de 1000 gr. (Datos SSMC).

Existen 2 publicaciones internacionales recientes que demuestran costo-efectividad en la profilaxis en contra de

IRAB - VRS en niños con alto riesgo en las poblaciones anteriormente señaladas desde la perspectiva de los sistemas de salud con efectos clínicos y de costo positivos que se podrían prolongar más allá de la temporada de VRS incluida en la profilaxis^(5,6).

La profilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales anti glicoproteína F del VRS, disminuye significativamente los costos directos e indirectos al disminuir las hospitalizaciones por IRAB - VRS en los pacientes altamente susceptibles. Los estudios de costo efectividad, medida en función de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados o QALYS (quality-adjusted life years), en distintos escenarios han demostrado una efectividad creciente para los sistemas de salud (redes sanitarias) desde una perspectiva socialmente aceptable. A través del programa propuesto se pretende aumentar la capacidad resolutive de la red asistencial entregando medidas de prevención específicas para la población de prematuros más susceptible de enfermar y morir por IRAB - VRS.

Pacientes con riesgo de enfermedad grave o potencialmente mortal por VRS:

- Niños prematuros (<35 semanas de gestación), Mayor riesgo a menor edad gestacional.
- Niños con enfermedades pulmonares crónicas: DBP, Fibrosis quística.
- Niños con cardiopatías congénitas.
- Niños inmunocomprometidos.

Factores de riesgo que facilitan la infección:

- Hermanos en edad escolar.
- Pobre escolaridad materna.
- Guarderías.
- Contaminación ambiental, tabaquismo.
- Ausencia lactancia materna o menor a 3 meses.
- Menor 10 semanas al momento temporada VRS.

EL OBJETIVO

Consiste en disminuir los costos directos por hospitalización relacionados con IRAB - VRS para el sistema de salud público (MINSAL) y los costos indirectos derivados por la asociación de sibilancias a repetición y asma en la primera infancia con un apropiado efecto costo-efectividad.

El Programa consiste en la administración mensual de Palivizumab intramuscular en forma ambulatoria durante la temporada VRS como estrategia complementaria a la Campaña de Invierno en 100 prematuros con DBP menores de 2 años incluidos en el Programa de Oxigenoterapia Ambulatorio, cifra que corresponde a la totalidad de niños prematuros con mayor riesgo de enfermar y morir por IRAB - VRS, según

Tabla 2.- Criterios de ingreso para profilaxis VRS.

Lactante menor de 2 años con:
DBP
Oxigenodependiente (ingresado o propuesto al Programa de Oxígeno Ambulatorio)

catastro efectuado por el Programa IRA del Minsal (2007, datos del Registro del Programa Chileno de Oxigenoterapia Ambulatoria). Durante la campaña de invierno 2008 se entregara profilaxis a 40 niños con DBP, < de 1 año y dependientes de oxigenoterapia.

COBERTURAS

En virtud de los análisis de costo efectividad en poblaciones con riesgos sociales similares a los nuestros (Argentina - España) y considerando que independiente del nivel de desarrollo de los países el grupo de mayor riesgo de enfermar y morir son los lactantes con DBP, menores de 2 años y dependientes de oxígeno se platea como grupo target para profilaxis VRS en este piloto a los niños con las características señalada en la tabla 2.

PRESTACIONES ENTREGADAS POR EL PROGRAMA

PROFILAXIS

Se utilizará profilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales humanizado contra la glicoproteína F del VRS, producto comercial Palivizumab.

Características del Producto: SYNAGIS (Palivizumab)

- Palivizumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 (inmunoglobulina) diseñado para prevenir la infección por VRS.
- Este anticuerpo monoclonal humanizado se obtiene a través de ingeniería genética (95% de secuencias amino- noacídicas humanas y en un 5% de secuencias amino- acídicas murinas).
- Palivizumab es un anticuerpo que se une a la proteína F del VRS.
- Palivizumab bloquea la fusión del VRS con los receptores de las células.
- Palivizumab reduce la actividad viral y la transmisión del virus entre células.
- Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad respiratoria grave baja causada por el VRS en pacientes pediátricos de alto riesgo de enfermedad por VRS.

- La seguridad y la eficacia fueron establecidas en lactantes con DBP, lactantes con historia de prematurez (35 semanas o menos de edad gestacional), y niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

PRESENTACIÓN

- Viales de 50 ó 100 mg. de polvo liofilizado.
- Cada vial tiene suficiente producto para cubrir las nece- sidades de:
 - Un niño de 6.6 Kg. de peso durante un mes (100 mg).
 - Un niño de 3.3 Kg. de peso durante un mes (50 mg).

DOSIFICACIÓN

- 15 mg/Kg peso (administración en sus domicilios).
- Vida media de 30 días, por lo que su dosificación es una vez al mes. La primera dosis se administra antes del inicio de la temporada del VRS en la comunidad, y las dosis sucesivas a intervalos mensuales hasta fin de temporada. (máximo 5 dosis). La primera dosis ideal- mente debe ser administrada 3 días antes del alta de neonatología.

SERVICIO COMPLEMENTARIO (FULL SERVICE)

Servicios Adicionales asociados a la venta del producto:

- Despacho oportuno del producto al lugar donde se realizará la inmunización.
- Manejo de base de datos de pacientes (software de registro y análisis estadístico).
- Manejo logístico:
 - Chequeo del listado de pacientes que deben recibir Synagis:
 - Chequeo de los datos del paciente.
 - N° de dosis que corresponde recibir.
 - Fecha de inmunización.
 - Teléfono de contacto.
 - Chequeo del n° de viales disponibles para asegurar que todos los pacientes puedan recibir su dosis.
 - Material de apoyo en la jornada de inmunización:
 - Ficha paciente.
 - Tarjeta de control de inmunización.
 - Ficha para registro de nuevos pacientes.
 - Ficha para registro de pacientes en dosis subsi- guientes.
 - Ficha para registro de asistencia (cumplimiento)

- Asesoría y atención telefónica personalizada a los padres o representantes de los pacientes.
- Entrega de material de apoyo para padres.
- Contacto telefónico con los padres de los pacientes 2 días antes, para recordar la fecha de la próxima inmu- nización.
- Inmunización en el domicilio.
- Enfermera coordinadora de seguimiento.

Anexo A.- Distribución niños < 2 años con Displasia Broncopulmonar con oxígeno domiciliario

Servicio Salud <input type="checkbox"/>	Niños con <input type="checkbox"/> Displasia <input type="checkbox"/> menor 1 año <input type="checkbox"/>	Niños con <input type="checkbox"/> Displasia <input type="checkbox"/> menor 2 años <input type="checkbox"/>
Metro Central <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	13
Metro Norte <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9
Metro Occidente <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	7
Metro Sur <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	15
Metro Sur Oriente <input type="checkbox"/>	19 <input type="checkbox"/>	22
Metro Oriente <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	11
Hospital Josefina Martinez <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	5
Total <input type="checkbox"/>	67 <input type="checkbox"/>	83

Fuente: Programa Nacional de Oxígeno Ambulatorio, sobre un total de 226 pacientes a julio 2007.

REFERENCIAS:

- Stevens T, Hall C. Controversies in Palivizumab Use. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1051-1052.
- Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN) Actualización de las recomendaciones sobre el uso de palivizumab. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(1):67-70
- Figueras J, Querob J. Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(4):357-62
- The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-537.
- Lázaro P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood M.A, Fitch K La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):316-24.
- 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.
- Pedraz C, Carbonell X, Figueras-Aloy 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.

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 años 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