

La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab) en cardiopatías congénitas: revisión crítica de la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad

J. González de Dios^a, C. Ochoa Sangrador^b, A. Balaguer Santamaría^c

^aDepartamento de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

^bServicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

^cDepartamento de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9:71-100

Javier González de Dios, jgonzalez@torrevieja-salud.com

Resumen

Introducción y objetivos. La inmunoprofilaxis que más se preconiza frente a la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) es la terapia con anticuerpos monoclonales (palivizumab). Este tratamiento, que está siendo utilizado en prematuros de riesgo, se está empezando a emplear en lactantes con cardiopatías congénitas (CC). El objetivo del estudio es plantear una revisión sistematizada y crítica a la pregunta clínica estructurada: ¿la profilaxis con palivizumab frente al VRS en lactantes con CC es eficaz, efectiva, eficiente y/o segura?

Métodos. Revisión estructurada de las fuentes de información primaria y secundaria y valoración crítica de las mejores pruebas científicas detectadas por medio de la metodología del Evidence Based Medicine Working Group.

Resultados. Se valora la eficacia con el único ensayo clínico efectuado hasta el momento que, aunque aporta una reducción relativa del riesgo de hospitalización de un 45%, implica a un número de pacientes a tratar (NNT) de 23 (IC 95% 16-67), con resultados peores en cardiopatías cianógenas (NNT = 43, IC 95% 17-72) que acianógenas (NNT = 15, IC 95% = 9-40). La efectividad en la práctica habitual resulta aún inferior, dependiendo de la tasa basal de ingresos por VRS. La eficiencia, valorada de acuerdo con un modelo de análisis económico, asume costes de 100.338 \$/AVG y 114.337 \$/AVAC, lo que resulta escasamente coste-efectivo. La seguridad del palivizumab parece correcta a corto plazo, aunque no hay experiencia a largo plazo.

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (Evid Pediatr, www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm)

Conclusiones. Las posibles indicaciones para el palivizumab en CC parecen limitadas. En todo caso deben incorporar criterios de efectividad y eficiencia y promover un uso racional de este fármaco biotecnológico.

Palabras clave: Bronquiolitis, Efectividad, Eficacia, Eficiencia, Medicina basada en la evidencia, Palivizumab, Seguridad, Virus respiratorio sincitial.

Abstract

Introduction and objectives. The most used immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (SRV) bronchiolitis are monoclonal antibodies (palivizumab), that already has been used in preterm infants and, recently, its use has began in newborns and infants with congenital cardiopathies (CC). The aim of this study is to make a systematic and critical review to the structured clinical question: is the palivizumab prophylaxis against RSV in infants with CC a good clinical practice in terms of efficacy, effectiveness, efficiency and safety?

Methods. Structured review of biomedical bibliography, as much primary as secondary databases, and critical appraisal by means of methodology of the Evidence Based Medicine Working Group.

Results. The efficacy is verified with the only clinical trial that exist, that although a 45% relative risk reduction in hospitalization is described, only a 4,4% absolute risk reduction is calculated with a number needed to treat -NNT- of 23 (95% CI 16-67), with worse results in cyanotic (NNT = 43, 95% CI 17-72) than acyanotic cardiopathies (NNT = 15, 95% CI 9-40). Effectiveness is lower in clinical practice, depending on the basal rate of SRV admissions. Efficiency is based on a theoretical economic model, that assumes costs of 100,338 \$/life-year saved and 114,337 \$/QALY, clearly non cost-effective. Safety of palivizumab in the short-term is correct, although there is not experience about the long-term safety.

Conclusions. The possible indications of palivizumab in CC seem limited. In any case, it must carefully incorporate criteria of effectiveness and efficacy, ant to promote a rational use of this biotechnological drug.

Key words: Bronchiolitis, Efficacy, Effectiveness, Efficiency, Evidence-based medicine, Palivizumab, Respiratory syncytial virus, Safety.

Introducción

La bronquiolitis viral es la infección de las vías respiratorias bajas más frecuente en los lactantes, cuyo agente etiológico principal es el virus respiratorio sincitial (VRS). La gravedad de la bronquiolitis¹ y la mortalidad² se encuentran relacionadas con la presencia de factores de riesgo (prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica, cardiopatas y/o inmunodeficientes).

Aunque es un motivo habitual de consulta médica e ingreso hospitalario, existen un escaso consenso y una gran controversia acerca del manejo terapéutico (utilidad de broncodilatadores beta-2-agonistas, adrenalina nebulizada, corticoides, ribavirina, etc.)³⁻⁸ y el diagnóstico (investigación del virus, hemograma, pulsioximetría, radiografía de tórax, etc.)^{4,9}. Sin embargo, las controversias sobre las medidas preventivas han sido menos va-

loradas, lo cual resulta algo paradójico dado que no se dispone de vacuna frente al VRS y las posibilidades de prevención pasan por la inmunoprofilaxis pasiva (bien con inmunoglobulina policlonal hiperimmune –Respigam®– o bien con palivizumab –Synagis®–), que, por su elevado coste, se debería indicar de forma muy selectiva a población de alto riesgo¹⁰⁻¹², que es donde se detecta una tasa de ingreso más alta y la gravedad de la enfermedad (estimada por el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, la duración de la oxigenoterapia y el tiempo de estancia) es mayor que para el resto de ingresados¹. Pero, globalmente, la mayor parte de las bronquiolitis son leves y se manejan ambulatoriamente, y sólo un pequeño porcentaje (variable entre las series publicadas) precisará ingreso. Un problema asociado es que no existe consenso respecto a los criterios de ingreso de los lactantes con bronquiolitis y se detecta una importante variabilidad en la práctica clínica, así como que la mayoría de los lactantes hospitalizados por bronquiolitis VRS no pertenece a un grupo de alto riesgo y no se beneficiaría de las pautas recomendadas de inmunoprofilaxis pasiva¹³.

La inmunoprofilaxis pasiva más utilizada frente a la bronquiolitis es el palivizu-

mab (anticuerpos antiglicoproteína F monoclonales murinos humanizados frente al VRS) que, al ser un fármaco biotecnológico de elevado coste, plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad)¹⁴⁻¹⁶. En este sentido, el palivizumab ha sido valorado principalmente en el grupo de riesgo de la prematuridad (con o sin enfermedad pulmonar crónica asociada) y menos en otros grupos de riesgo.

Tras la publicación del IMPact-RSV Study Group en 1998¹⁷ –único ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado hasta la fecha sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por bronquiolitis VRS(+)¹⁷ en prematuros–, se han derivado distintos estudios observacionales que comparan sus resultados con el IMPact Study, como los obtenidos por el Palivizumab Outcomes Study Group¹⁸, así como en estudios realizados en Francia^{19,20}, Reino Unido²¹, Canadá²², Nueva Zelanda²³, Suecia²⁴, Finlandia¹² y España²⁵, entre otros. Estos estudios muestran las diferencias existentes entre la eficacia del ECA y la menor efectividad descrita en la mayoría de los estudios observacionales, así como la gran importancia que en estos resultados tie-

ne el diferente riesgo basal de hospitalización por infección VRS descrito en cada estudio (que varía ampliamente en las series, entre un 3 y un 45%). Y también ha proliferado la publicación de estudios económicos en diferentes países, la mayoría modelos teóricos, con el objetivo de analizar mejor su eficiencia²⁶⁻³⁷ y en la mayoría se ha estimado que el tratamiento presenta un alto coste por episodio prevenido: unos autores han realizado cálculos más benévolos que otros, pero todos concluyen que el tratamiento es caro y, por eso, debe restringirse a los grupos de mayor riesgo (en los que el cálculo es menos desfavorable), principalmente en el subgrupo de prematuros ≤ 28 semanas y/o con enfermedad pulmonar crónica que precisen tratamiento en el momento del alta hospitalaria.

Cabe destacar el estudio de Kamal-Bahl *et al*³¹, una interesante revisión sistemática de los distintos estudios económicos publicados sobre la inmunoprofilaxis (palivizumab y/o IgIV-VRS) frente al VRS, en el que se confirma que aquellos estudios financiados por la industria farmacéutica presentan siempre mejores resultados coste-efectividad que los realizados de forma independiente; estas conclusiones, sin duda, son un hecho repetidamente contrastado en la literatura³⁸. Ante este

panorama, estudios que revisan sistemáticamente la evidencia científica sobre el uso preventivo del palivizumab en prematuros llegan a plantearse la cuestión: *is it worth it?*³⁹

Recientemente también ha empezado a utilizarse el palivizumab como inmunoprofilaxis en lactantes con cardiopatías congénitas (CC), dado que la bronquiolitis puede comprometer el curso clínico de estos pacientes previo a su corrección quirúrgica o tras ésta, en el caso de pacientes a los que únicamente se haya realizado cirugía paliativa o que presenten lesiones residuales importantes tras la corrección quirúrgica⁴⁰. El impacto de la infección VRS en pacientes con CC ha sido estudiado por diversos autores: el primer informe que abordó este tema⁴¹, en 1982, cifraba la mortalidad en un 37% y el ingreso en cuidados intensivos en un 63%, si bien estudios posteriores realizados en los últimos años⁴²⁻⁴⁵ ofrecen cifras más moderadas, con una mortalidad que oscila entre 1,7 y 3,4% e ingreso en cuidados intensivos entre 25 y 33% (con peores resultados en los pacientes con hipertensión pulmonar y en el pre- y/o postoperatorio inmediato a la cirugía cardíaca). Globalmente, la mortalidad en lactantes por infección VRS sin otros factores de riesgo es de aproximadamente un 1%^{2,46},

frente a un 2-3% en el caso de lactantes con cardiopatías congénitas^{2,43,47}.

La utilidad del palivizumab en este nuevo grupo de riesgo (CC) frente a la infección por VRS se ha puesto de mayor relieve ante la publicación del estudio de Feltes et al en 2003⁴⁸ –único ECA realizado hasta la fecha sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por bronquiolitis de lactantes con CC–, y de las posteriores recomendaciones de uso de las distintas sociedades científicas: de EE. UU.⁴⁹, Canadá⁵⁰, Gran Bretaña⁵¹, Francia⁵², Suiza⁵³, Japón⁵⁴ o España⁵⁵, entre otros.

El objetivo de nuestro artículo es realizar una revisión sistematizada y crítica de la literatura sobre la inmunoprofilaxis pasiva frente al VRS en CC, planteando la siguiente pregunta clínica estructurada: ¿la profilaxis con anticuerpos monoclonales (palivizumab) frente al VRS en lactantes con CC es eficaz, efectiva, eficiente y/o segura? La eficacia, la efectividad, la eficiencia y la seguridad son componentes fundamentales de la práctica clínica apropiada en la evaluación de nuevas tecnologías sanitarias; por tanto, otra forma de establecer la pregunta es: ¿la profilaxis con anticuerpos monoclonales (palivizumab) frente al VRS en lactantes con CC permite una práctica clínica apropiada?

Material y métodos

Revisión sistemática y estructurada de las fuentes bibliográficas de información primaria y secundaria, con fecha de búsqueda hasta enero de 2007. Como fuentes de información primaria se revisaron la principal base de datos bibliográfica internacional (PubMed) y nacional (Índice Médico Español). Como fuentes de información secundaria se revisaron las distintas bases de datos de la Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials), los principales centros de almacenamiento de guías de práctica clínica internacionales (National Guideline Clearinghouse y CMA Infobase Clinical Practice Guidelines) y nacionales (GuíaSalud) y el principal centro de almacenamiento de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

Utilizamos como palabras clave de búsqueda los términos "RSV", "respiratory syncytial virus", "bronchiolitis", "palivizumab", "Synagis" y "Medi-493" y se combinaron con términos booleanos con el término MeSH "heart defects, conge-

nital", sin limitadores de tiempo ni idioma. Con ello pretendemos realizar una búsqueda con alta sensibilidad (muchos artículos, algunos no pertinentes, pero con escasa pérdida de artículos relevantes). Para hacer más específica la búsqueda consideramos, posteriormente, sólo los documentos científicos pertinentes relacionados con la edad pediátrica y valoramos el tipo de estudio del que se obtienen los distintos componentes de la pregunta clínica: la eficacia se valora a partir de las mejores pruebas en intervenciones terapéuticas ("clinical trials", "randomised controlled trials", "systematic reviews", "meta-analysis", "practice guidelines"), la efectividad principalmente de árboles de decisión e investigación en resultados de salud ("decision trees", "outcome assessment"), la eficiencia principalmente con los estudios de evaluación económica ("costs", "cost effectiveness", "cost benefit analysis", "health care costs", "economic analysis") y la seguridad de los estudios en fase III (evaluación terapéutica del ensayo clínico) y fase IV (vigilancia tras la comercialización). Los términos de búsqueda se combinaron de diferente manera dependiendo de la base de datos analizada.

Las publicaciones relevantes objeto de la presente revisión se identificaron a partir del título y resumen y, posterior-

mente, se obtuvo el texto completo de todos los artículos incluidos en el estudio. Se revisaron las citas bibliográficas de los estudios incluidos en busca de trabajos adicionales relevantes.

Resultados

Estructuramos el análisis de este apartado en los cuatro componentes considerados en la pregunta clínica estructurada objetivo de nuestro artículo: eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad.

a) Eficacia

La eficacia de un fármaco se refiere a la magnitud en la que un fármaco mejora unos resultados en condiciones ideales, típicamente las que proporciona un ECA. Respecto a la inmunoprofilaxis pasiva frente al VRS en niños con CC, hemos detectado tres ECA: dos con la inmunoglobulina policlonal hiperinmune (IgIV-VRS: Respigam[®])^{56,57} y uno con el anticuerpo monoclonal (palivizumab: Synagis[®])⁴⁸.

Los ECA con IgIV-VRS no apoyaban su uso en niños con CC, bien porque no se reducía el riesgo relativo en la hospitalización (a diferencia del resto de los subgrupos de riesgo analizados frente a la infección por VRS)⁵⁶, o porque, incluso, se obtuvo una respuesta desfavorable, principalmente en el grupo de niños con CC cianógenas, y que se atribuyó a

una posible alteración en la viscosidad de la sangre en esos pacientes con un hematocrito más elevado⁵⁷.

Así pues, la eficacia del palivizumab en niños con CC procede de un único estudio, publicado en el año 2003 por Feltes *et al*⁵⁸: se trata de un ECA, doble ciego y multicéntrico (76 hospitales de siete países, si bien más de la mitad de los pacientes procede de EE. UU.), realizado durante cuatro estaciones epidémicas de VRS consecutivas (años 1998-2002), con un total de 639 pacientes en el grupo de intervención (palivizumab) y 648 en el grupo de placebo. La lectura crítica de éste a partir de los criterios del Evidence Based Medicine Working Group^{58,59} nos permitirá analizar la validez (o rigor científico), la relevancia (o importancia clínica) y la aplicabilidad (en nuestra práctica habitual).

a) Validez o rigor científico:

La pregunta del estudio está bien definida, tanto a nivel de población, como de intervención y de resultados (*outcomes*), pero con las siguientes consideraciones:

Los criterios de inclusión son lactantes de ≤ 24 meses con CC hemodinámicamente significativa en los que no se ha realizado cirugía correctora o sólo se ha realizado una cirugía paliativa. Aunque se dividen las CC en cianógenas (atresia

pulmonar con o sin defecto del tabique ventricular, tetralogía de Fallot, ventrículo único hipoplásico derecho o izquierdo, atresia tricúspide, doble salida del ventrículo derecho con transposición de arterias, anomalía de Ebstein, D-transposición de grandes arterias con o sin defecto del tabique ventricular y con o sin estenosis pulmonar) y acinógenas (el resto) y se excluyen del estudio pequeños defectos del tabique auricular o ventricular y el conducto arterioso persistente, no queda bien definido el concepto de "hemodinámicamente inestable".

Consideramos que la variable resultado principal (hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS, tanto primaria como nosocomial) es "débil" para un clínico, pues aunque se plantea como marcador de gravedad, dado que no existe consenso sobre los criterios de hospitalización en esta patología, resulta demasiado subjetiva. En este sentido, podrían ser de mayor interés, al reflejar mejor la gravedad, resultados tales como la necesidad de cuidados intensivos, oxigenoterapia, ventilación mecánica y/o mortalidad. Estas variables "fuertes", aunque fueron cuantificadas en el estudio, se consideraron resultados secundarios.

Se intuye que el análisis de los resultados es por intención de tratar, pero no se especifica claramente, así como tam-

poco el motivo y el momento de las pérdidas (pre- o postaleatorización). El porcentaje de pérdidas no es grande (28 en el grupo palivizumab y 29 en el grupo control) por lo que no parece que influya en los resultados (establecen después un análisis de sensibilidad con resultados similares). Podría plantearse que el seguimiento de los pacientes es corto ya que sólo se siguen hasta 30 días desde la última inyección (fin de la temporada epidémica), aunque a partir de esa época no son previsible muchos casos de bronquiolitis.

Al ser un estudio multicéntrico (con pocos casos por centro) la muestra puede ser heterogénea y, tal como se define en el artículo, los tipos de cointervenciones, así como los criterios de hospitalización y alta quedaron a criterio libre de los clínicos; sin embargo, este aspecto tampoco debería influir en la dirección de los resultados, aunque sí en su dimensión.

b) Interés o importancia clínica:

Los resultados se expresan en el ECA como incidencia acumulada y reducción relativa del riesgo (RRR). No consta el cálculo del número necesario de pacientes a tratar (NNT) a partir de la reducción absoluta del riesgo (RAR), lo que no se entiende en un artículo de esta magnitud, pues estos datos son mucho más infor-

mativos a la hora de expresar los resultados de un estudio de intervención.

Para la variable principal, la RRR es de un 45% (IC 95% 23-67). Pero la RAR, que se obtiene de la diferencia entre el porcentaje de ingresos hospitalarios por VRS en el grupo palivizumab (5,3%) respecto al grupo control (9,7%) es baja (4,4%; IC 95% 1,5-7,3) y, por tanto, el NNT global es alto (23, IC 95% 14-67): tendríamos que tratar a 23 lactantes con CC hemodinámicamente inestables para prevenir una hospitalización por bronquiolitis VRS(+). Y estos resultados son peores en el grupo de CC cianógenas (NNT = 43; IC 95% 17-72), a priori más graves, que en el grupo de CC acianógenas (NNT = 15; IC 95% 9-40).

Para las variables secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, y en el artículo se nos ofrecen resultados muy favorecedores para el grupo palivizumab (tabla I; "estadística por 100 niños", extraída del artículo de Feltes *et al*⁴⁸). Pero si se realiza un cálculo sólo de los pacientes que nos interesan (los ingresados, que es de los que obtenemos los datos), las diferencias son claramente menos llamativas y algunas, incluso, contrarias a lo expuesto (tabla I; "estadística por ingreso", calculada a partir de los datos del ECA⁴⁸).

Tabla I. Estadística por ingreso realizada a través de la estadística por 100 niños reflejada en el artículo

	Estadística por 100 niños ^a				Estadística por ingreso ^a			
	Palivizumab	Placebo	Diferencia		Palivizumab	Placebo	Diferencia	
Número de niños/ingresos	639	648	Relativa	Absoluta	34	63	Relativa	Absoluta
Días de estancia	57,4	129	-55,5%	-71,6	10,8	13,3	-18,7%	-2,5
Días de oxígeno	27,9	101,5	-72,5%	-73,6	5,2	10,4	-49,8%	-5,2
Ingresos en UCI (n.º/%)	13 (2%)	24 (3,7%)	45,9% -	-1,7	13 (38,2%)	24 (38,1%)	+0,4%	+0,1
Días en UCI	15,9	71,2	-77,7%	-55,3	3,0	7,3	-59,2%	-4,3
Ventilación mecánica (n.º/%)	8 (1,3%)	14 (2,2%)	-40,9%	-0,9	8 (61,5%) ^b	14 (58,3%) ^b	+5,5%	+3,2
Días de VM	6,5	54,7	-88,1%	-48,2	5,2 ^b	25,3 ^b	-79,5%	-20,1
Mortalidad	21 (3,3%)	27 (4,2%)	-21,4%	-0,9	-	-	-	-

^(*) Datos aportados en el artículo del ensayo clínico de Feltes et al⁶.

^(b) Datos calculados a partir de los datos del artículo de la siguiente forma: calcular los niños que tuvieron cada complicación en cada grupo, multiplicando el número por cada 100 niños de cada grupo y dividiendo la cifra resultante (que son días totales) entre el número de niños ingresados en cada grupo. Ejemplo: la estancia media por hospitalización de 10,8 días en el grupo palivizumab se obtiene de multiplicar la estancia media por 100 niños en el grupo palivizumab (57,4 días) por 6,39 (639/100), y dividirlo entre el número de niños ingresados del grupo palivizumab (34).

^a Considerando los ingresados en UCI.

^b Considerando los sometidos a ventilación mecánica.

UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

-La precisión de todos los estadísticos se obtiene a través del intervalo de confianza (IC) al 95%, que en todos los casos son intervalos amplios, si tenemos en cuenta el gran tamaño muestral de este ECA. En el mejor de los casos, en el NNT deberíamos tratar a 14 lactantes con CC hemodinámicamente inestables para prevenir una hospitalización por

bronquiolitis VRS(+), pero en el peor de los casos a 67, lo que, sin duda, empeorará el análisis coste-efectividad del producto en estudio. Este aspecto no se aborda en el ECA, pero dado que el objetivo principal en el estudio es que los pacientes tratados ingresen menos, en realidad lo que parece buscarse es una reducción de costes.

c) Aplicabilidad en la práctica clínica:

Es probable que la eficacia del tratamiento pueda ser aplicada en nuestro medio, si bien hay que tener en cuenta cómo se modificaría esta eficacia en función de diferencias locales en el nivel de riesgo basal de ingreso (en ausencia de tratamiento) y los criterios de hospitalización.

Pensamos que no se han considerado todos los resultados clínicamente relevantes, pues al optar por una variable asistencial (ingreso sí/no) como variable principal, en realidad lo que se busca es una reducción de costes (porque los pacientes tratados ingresarían menos) y estaría justificado ajustar el beneficio con los costes (por tanto, debe valorarse la relación coste-efectividad).

Los beneficios de la intervención merecen la pena frente a los perjuicios (los efectos adversos son poco importantes y no diferentes al grupo control), pero no frente a los costes (dado el elevado precio del palivizumab), lo cual será tratado en los siguientes apartados. Aunque hay que considerar que los riesgos (y beneficios) a largo plazo de éste, como de cualquier nuevo fármaco, no los puede asegurar un ECA, sino el seguimiento adecuado de los pacientes tratados.

b) Efectividad

La efectividad hace referencia a la magnitud en la que un fármaco mejora unos resultados en condiciones habituales de la práctica clínica, siendo generalmente inferior a la eficacia. La experiencia del tratamiento con palivizumab es mucho más recortada para los pacientes con CC que para los pacientes prematuros, dado que el ECA en cardiópatas fue publicado en 2003⁴⁸ y el ECA en prematuros en 1998¹⁷.

Duppenthaler *et al*⁶⁰ realizan un estudio poblacional longitudinal durante seis años (1997-2003) para estudiar la incidencia de hospitalización por bronquiolititis VRS(+) en lactantes < 24 meses con CC hemodinámicamente significativas, en comparación con los lactantes sin CC (o con CC no hemodinámicamente significativas). Del total de 729 ingresos hospitalarios por infección VRS, se encontraron los siguientes porcentajes de comorbilidad previa: prematuridad \leq 35 semanas (8,2%), enfermedad pulmonar crónica (2,1%) y CC (1,37%, 10 pacientes). El riesgo de ingreso en el grupo con CC era 1,8 (IC 95% 1,0-3,3) veces superior al del grupo sin CC y, además, los pacientes ingresados por infección VRS con CC fueron globalmente más graves que el resto de los casos con factores de riesgo. En este período se diagnosticó un total de 407

CC (0,74% del total de recién nacidos vivos), de los que ingresaron los 10 pacientes descritos (2,4% del total de CC). Esta tasa de hospitalización en Suiza (1,37%) es más baja que la publicada hasta ahora en otros países^{61,62}, y mucho menor que la del grupo placebo del ECA de Feltes et al (9,7%)⁴⁸. Estas diferencias tan marcadas se han traducido en la publicación de una carta al editor por parte de los propios autores del ECA⁶³, con un análisis exhaustivo del numerador y denominador de ese porcentaje, en busca de una justificación que explicara una diferencia de siete veces de la frecuencia de hospitalización, lo que ha sido ratificado y contestado con contundencia⁶⁴: uno de los argumentos esgrimidos versa sobre la diferencia que separa los resultados extraídos del “mundo ideal” del ECA de Feltes *et al*⁴⁸ de aquellos otros procedente del “mundo real” del estudio observacional de Duppenhaleer *et al*⁶⁰, la diferencia que separa la eficacia de la efectividad.

Estas aireadas controversias tienen el valor de discutir la máxima importancia del porcentaje de hospitalización, variable resultado principal en los ECA realizados sobre inmunoprofilaxis frente a VRS^{17,48,56,57}, pues a partir de esa cifra se calculan los datos más informativos a la hora de expresar los resultados de un estudio de intervención: la RAR y el NNT.

Con una tasa de hospitalización del 9,7% y una eficacia relativa del palivizumab del 45% (RRR), ya hemos referido que se estima un NNT de 23 (IC 95% 14-67)⁴⁸, mientras que con una tasa de hospitalización del 1,37%, y asumiendo la misma eficacia que la del EC (45% de RRR), se estima un NNT de 177 (IC 95% 97-369), motivo por el que estos autores consideran que el uso de palivizumab en lactantes con CC debe tener unos criterios de uso más restringidos que los recomendados actualmente por algunas sociedades científicas⁴⁹⁻⁵⁵, dado que el coste por hospitalización prevenida oscilaría entre 280.000 y 1.000.000 euros⁶⁰.

Posteriormente, Meberg *et al*⁶⁵ realizan un estudio poblacional longitudinal en Noruega durante 18 años (1987-2004) para estudiar la incidencia de hospitalización por bronquiolitis VRS(+) sobre una población de 43.470 recién nacidos: la tasa de hospitalización global fue del 2,1%; fue de un 4,8% en lactantes con CC –9,2% si la CC era grave– frente a un 2,0% en lactantes sin CC. En este estudio se estima un NNT de 24 para evitar una hospitalización en lactantes con CC grave y un coste de la profilaxis 31 veces superior al que supone el tratamiento hospitalario.

Estudios muy actuales ponen en tela de juicio la hipotética efectividad de pali-

vizumab para la prevención de las formas graves de bronquiolitis^{66,67}, lo que ya se constata tras la lectura crítica del Impact Study^{68,69}. La gran mayoría de las formas graves de bronquiolitis que ingresan en una unidad de cuidados intensivos no eran candidatas a profilaxis con palivizumab, según las recomendaciones actuales, con una prevención esperable de los grupos de riesgo con prematuridad y/o enfermedad pulmonar crónica que oscilaba entre 1-7,4% para los ingresos en UCI y entre 0-2,8% para la mortalidad; en este estudio no se realizan los cálculos para las CC hemodinámicamente significativas, pero los porcentajes deben ser similares, al encontrarse sólo cinco casos (tres de los cuales necesitaron ventilación mecánica y dos de ellos fallecieron) sobre un total de 105 ingresos con bronquiolitis en cuidados intensivos⁶⁶.

En la actualidad se están diseñando estudios de seguimiento de pacientes con CC tratados con palivizumab. Concretamente, en España se está llevando a cabo un estudio multicéntrico con el nombre de CIVIC (estudio epidemiológico de incidencia de Infecciones de Vías respiratorias que causan Ingreso hospitalario en pacientes con Cardiopatía congénita) que intentará determinar la incidencia de ingreso hospitalario en pacientes pediá-

tricos con CC hemodinámicamente significativas durante los meses de mayor incidencia de infecciones respiratorias, incluyendo bronquiolitis. El diseño de trabajo del estudio CIVIC es similar al del estudio IRIS, ya conocido en prematuros, y también cuenta con el soporte de la empresa farmacéutica que comercializa palivizumab (Synagis®) en nuestro país. Se está estudiando a un grupo de unos 800 pacientes en 18 centros hospitalarios de nuestro país que disponen de cardiología pediátrica y cirugía cardíaca durante el período octubre 2004-abril 2005. Con este estudio se espera conocer la incidencia de ingreso por bronquiolitis en la población de niños con CC, así como la incidencia de ingreso de los pacientes de ese grupo en los que se le haya realizado inmunoprofilaxis frente a VRS; también se podrá hacer una estimación de la gravedad de la enfermedad y de los costes, y se espera que los resultados preliminares estén disponibles en breve⁴⁰.

La alta incidencia de infección nosocomial por VRS en los niños con CC graves puede hacer necesario que precisen la inmunización incluso dentro del hospital para intentar evitar esta infección nosocomial⁷⁰. La experiencia en prematuros respecto a la efectividad, el tiempo y el número de dosis de palivizumab es importante: se ha observado que prematu-

ros ≤ 30 semanas no alcanzan niveles protectores del fármaco ($> 40 \mu\text{g/ml}$) hasta la segunda dosis⁷¹, de forma que se valora como momento oportuno de iniciar la inmunoprofilaxis el que sea previo al alta de la unidad de neonatología, principalmente en la estación epidémica de VRS⁷². En cualquier caso, la evidencia científica actual no permite favorecer una estrategia (antes o después del alta) como claramente favorable en los recién nacidos con factores de riesgo⁷³.

c) Eficiencia

La eficiencia hace referencia a los resultados que se alcanzan con un tratamiento con relación al esfuerzo realizado en su aplicación, medido éste en términos de dinero, tiempo y otros recursos. Al igual que en el apartado de la efectividad, los estudios de eficiencia en el tratamiento con palivizumab son más infrecuentes, por el momento, para los pacientes con CC que para los pacientes prematuros, dado que normalmente son modelos teóricos que se calculan a partir de los resultados de eficacia de los respectivos ECA.

En este sentido, destacamos el estudio de Yount *et al*⁷⁴, que constituye el primer estudio de evaluación económica sobre la utilización del palivizumab en CC: es un modelo de decisiones en una hipotética

cohorte de 10.000 lactantes con CC, en el que la mitad de ellos se asigna para recibir palivizumab y la otra mitad no recibe inmunoprofilaxis, y en el que se efectúa un análisis coste-efectividad y coste-utilidad. Se realizó una distribución hipotética de las distintas cardiopatías congénitas (cardiopatías con cortocircuito izquierda-derecha, cardiopatías con cortocircuito derecha-izquierda, cardiopatías con mezcla y cianosis) balanceada en ambos grupos de intervención y se recomendó el palivizumab sólo en las CC hemodinámicamente significativas (con cianosis, insuficiencia cardíaca y/o hipertensión pulmonar). Los datos de eficacia de la inmunoprofilaxis, probabilidad de hospitalización, ingreso en cuidados intensivos, etc., proceden del ECA de Feltes *et al*⁷⁵. Se hace un análisis económico desde una perspectiva social teniendo en cuenta costes médicos y costes no médicos, y en el que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% por año (tanto para las intervenciones como para los efectos) y se ha realizado análisis de sensibilidad (en relación con la mortalidad hospitalaria y con la limitación al ejercicio por insuficiencia cardíaca). El coste del palivizumab para prevenir un día de hospitalización es de 4.600 \$, casi tres veces superior a lo que les costaba un día de hospitalización; asumiendo que el uso de palivizumab

confiera beneficio en la supervivencia, el coste por año de vida ganado (AVG) se calcula en 100.338 \$ y el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en 114.337 \$ (oscilando entre 68.602 y 343.012 \$, respectivamente, a través del análisis de sensibilidad en el que se asume una mortalidad hospitalaria en lactantes con CC entre un 5 y un 1%). En resumen, el coste de la profilaxis con palivizumab es elevado en relación con los beneficios realizados, motivo por el que se deben redefinir las indicaciones de uso en aquellas poblaciones de mayor riesgo⁷⁴.

Frente al estudio de evaluación económica de Yount *et al*⁷⁴, independiente y centrado en la población de lactantes con CC, se ha publicado el estudio de Nuijten *et al*⁷⁵, financiado por el laboratorio comercializador y sobre población global de riesgo, uno de cuyos subgrupos son los niños con CC. Mientras el primero obtiene la elevada relación coste-efectividad descrita, el segundo es el estudio más coste-efectivo publicado hasta la fecha, con una AVAC estimado en niños con CC de 2.427 £ y cuyas diferencias podemos atribuir a las diferentes asunciones del modelo teórico (principalmente en relación con las tasas de mortalidad y el coste asumible por desarrollar asma y/o sibilancias recurrentes) y al potencial sesgo del financiador, he-

cho demostrado en los estudios de evaluación económica, en general³⁸, y en el palivizumab, en particular³¹. Algún estudio plantea que, pese al elevado coste del palivizumab en lactantes con CC, éste es comparable al de otros fármacos biotecnológicos que se están utilizando ya rutinariamente en ese país⁷⁶.

d) Seguridad

La seguridad de un fármaco forma parte, según las normas de buena práctica clínica, de los resultados de un ECA. Pero, en este caso, se obtienen datos de los efectos adversos a corto plazo, motivo por el que siempre es prudente conocer también los efectos adversos a medio y largo plazo por medio de los estudios observacionales posteriores y registros tras la comercialización. En este sentido, los datos sobre seguridad del palivizumab en CC proceden fundamentalmente del EC de Feltes *et al*⁷⁸:

Pocos efectos adversos tuvieron una incidencia absoluta mayor del 1% en el grupo de palivizumab que en el grupo de placebo; en cualquier caso, ningún niño tuvo que finalizar el estudio como consecuencia de los efectos adversos.

La única diferencia significativa observada fue la mayor presencia de graves eventos adversos en el grupo placebo (63,1%) que en el grupo palivizumab (55,4%), pe-

ro aunque se describe en el texto qué se consideran graves eventos adversos, no se detalla a qué se refiere y si tuvo relación con la aplicación de la medicación.

Hay escasos datos de seguridad a medio-largo plazo del palivizumab en CC, si bien se puede inferir información procedente de su uso en prematuros, en donde existe mayor experiencia^{18-25,77}. En esta población, tras más de siete años de utilización se han documentado pocos efectos adversos importantes, poniendo cierto hincapié en la posibilidad de apneas y reacciones anafilácticas (si bien con una estimación de menos de 1 caso por 100.000 niños). Existe poca documentación respecto a los potenciales efectos adversos de los niños que reciben el palivizumab durante su segunda estación de riesgo de infección por VRS, si bien parece bien tolerado^{78,79}.

La polémica sobre la seguridad del palivizumab partió del estudio de la FDA-AERS (Food and Drug Administration-Adverse Event Reporting System) publicado en *Pediatrics* en el año 2002⁸⁰, que constituyó el primer gran estudio sobre efectos adversos medicamentosos realizado en niños ≤ 24 meses: de los más de 500.000 efectos adversos comunicados espontáneamente al MedWatch durante los 38 meses de estudio (noviembre 1997-diciembre 2002), 7.111 correspondían a ni-

ños ≤ 24 meses. Algunas conclusiones del estudio fueron:

Los efectos adversos en los niños procedían de 1.902 sustancias terapéuticas, si bien el 54% de los efectos adversos graves y fatales se concentraba en 17 fármacos (entre ellos, dos tratamientos de inmunoprofilaxis pasiva frente al VRS).

De estos 17 fármacos considerados como principales sospechosos de los efectos adversos graves y fatales, destaca el palivizumab con un total de 705 casos (27,9% del total); lo siguen cisapride con 102 (4%), indometacina con 97 (3,8%), óxido nítrico con 86 (3,4%), azitromicina con 52 (2,1%), paracetamol con 41 (1,6%), fluconazol con 37 (1,5%), ibuprofeno con 33 (1,3%), IgIV-VRS con 32 (1,3%), etc.

Las 738 muertes registradas procedían de 183 sustancias terapéuticas, si bien el 38% se concentraba en cuatro fármacos: palivizumab con un total de 113 casos (15%), óxido nítrico con 87 (11%), indometacina con 78 (10%) y cisapride con 24 (3%).

Datos tan contundentes sobre el palivizumab llevaron a los autores del artículo a realizar un comunicado independiente⁸¹ y, como era previsible, las cartas al editor y respuestas del laboratorio y agencias del medicamento no se hicieron esperar, principalmente en dos sentidos:

- La comunicación voluntaria de los profesionales sanitarios y consumidores a la base de datos MedWatch de la FDA no necesariamente justifica una relación causal con el medicamento: ciertamente así lo exponen los autores en la discusión del artículo, pero resulta ser una aseveración válida para todos los medicamentos incluidos, sin sesgos, dado que el estudio no estaba diseñado para valorar el perfil de seguridad de ningún fármaco en concreto; además, algunos de los fármacos más frecuentemente implicados en el estudio no estuvieron en el mercado durante todo el tiempo del estudio (por ejemplo, el palivizumab sólo en 24 de los 38 meses, el óxido nítrico en 12 y el cisapride en 31).
- La tasa de mortalidad en la población pediátrica susceptible de ser tratada con palivizumab es muy elevada y ese hecho podría explicar por sí mismo la asociación temporal entre el uso del medicamento y las muertes notificadas: esta aseveración sería igual o más válida para el óxido nítrico y la indometacina, por ejemplo, en los que, sin embargo, se notifican efectos adversos graves y fatales en una proporción ocho veces inferior.

En un estudio posterior⁸², también de la FDA, se analizan las comorbilidades asociadas a los casos de mortalidad de niños ≤ 24 meses que estaban recibiendo palivizumab: se estudian los 113 casos referidos por Moore *et al*⁴ y 20 casos más recibidos posteriormente en la FDA y encuentran que un porcentaje importante asocia prematuridad y/o malformaciones congénitas como causa independiente que puede justificar la mortalidad en esta población. Cabe destacar también las importantes limitaciones de este estudio, reseñadas por los propios autores: sólo se disponen datos completos de edad gestacional en 100 casos (y de ellos sólo 35 eran grandes prematuros < 28 semanas) y no se especifica la gravedad de las malformaciones congénitas en la mayoría de los casos (menores o mayores, compatibles o incompatibles con la vida).

Discusión

Cada día se pone mayor énfasis en la necesidad de tomar decisiones en salud basadas en las mejores "evidencias" o pruebas científicas que conduzcan a una práctica clínica apropiada (basándose en la eficacia, la efectividad, la eficiencia y la seguridad, entre otras)⁸³. Asimismo, igual importancia se da a la evaluación económica de las nuevas tecnologías sanitarias basándose en la

limitación de recursos en sanidad, que implica que el mal uso de estos recursos repercute sobre todo el sistema sanitario; de forma intuitiva es lo que se denomina "coste de oportunidad": el sacrificio de realizar una intervención es aquella otra que se dejará de hacer, de ahí la importancia de asignar los recursos a aquella que sea más efectiva⁸⁴.

La eficacia la valoramos con el único ECA que existe sobre la inmunoprofilaxis con palivizumab en CC⁴⁸: es un EC metodológicamente correcto, pero con deficiencias respecto a los resultados y la aplicabilidad.

La variable principal de resultado (hospitalización por VRS) es menos relevante y objetiva para el clínico que *outcomes* como la mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS (que se han relegado como variables secundarias).

Insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR y se obvia la RAR y NNT) y las variables secundarias se presentan de forma confusa (el artículo plantea importantes efectos beneficiosos del palivizumab respecto a los criterios de gravedad, pero el cálculo razonable por ingreso nos ofrece datos no significativos y contradictorios, según se aprecia en la tabla I).

Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios

(no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en el artículo).

Esta valoración crítica es similar a la efectuada para el IMpact Study¹⁷ en términos de validez científica, importancia clínica y aplicabilidad en la práctica clínica^{68,69}, pero con peores resultados respecto al NNT para evitar una hospitalización por VRS. Hay que recordar que el NNT en IMpact Study era de 17 pacientes prematuros (IC 95% 11-36), y en el actual estudio es de 23 lactantes cardiopatas (IC95% 16-67), y que estos resultados son peores en el grupo de cardiopatías cianógenas (NNT = 43; IC 95% 17-72), respecto al grupo de cardiopatías acianógenas (NNT = 15; IC 95% = 9-40). Sin duda, el aumento del NNT empeora el análisis coste-efectividad del producto en estudio; este aspecto no se aborda en ninguno de los ECA realizados con palivizumab^{17,48}, pero dado que el objetivo principal en ambos estudios es que los pacientes tratados ingresen menos, en buena parte lo que parece buscarse es una reducción de costes.

Existe un debate abierto sobre la conveniencia de usar o no el palivizumab, en el que podemos esgrimir razones a favor y en contra, que resumimos en la tabla II. A pesar de la demostrada eficacia del palivizumab en el escenario ideal del ensayo

clínico, hay estudios que confirman que el uso de la medicación en la práctica clínica habitual (estudios observacionales) disminuye la efectividad y los costes sobrepasan los beneficios; los estudios de Dup-

penthaler *et al*⁶⁷ en Suiza y de Meberg *et al*⁶⁵ en Noruega son los más significativos en lactantes con CC. Esto se debe a que el punto clave, desde la perspectiva de la salud pública, no es la RRR, sino la RAR

Tabla II. Razones a favor y en contra sobre el uso de palivizumab en la prevención de la infección VRS en lactantes con cardiopatías congénitas

A favor	En contra
Eficacia: reducción del número de ingresos en términos relativos (RRR = 45%)	Discreta reducción del número de ingresos en términos absolutos (RRA = 4,4%)
Reduce el número de ingresos en UCI y VM (considerado por 100 niños)	No reduce el número de ingresos en UCI y VM (considerado por ingreso hospitalario)
Por su alto coste, resulta útil limitar su uso a grupos de mayor riesgo	No previene la infección VRS, sólo modifica su curso
Existen otras intervenciones ya aceptadas que tampoco tienen una adecuada relación coste-beneficio	Entre los grupos de mayor riesgo (CC cianógenas) resulta menos efectivo
El criterio de usar o no tratamiento no debe sustentarse sólo en estudios de coste efectividad. Por otra parte, éstos deberían ser metodológicamente rigurosos y contemplar todos los costes, no sólo los de hospitalización (familiares, laborales, sociales, etc.).	Su coste-efectividad es demasiado alto (y mayor cuanto más bajas sean las tasas basales de hospitalización por VRS en cada país)
La valoración de la utilidad del tratamiento para los pacientes y familiares mejoraría el análisis económico	Con la información disponible parece discutible hablar de ahorro en costes, años o calidad de vida
La eficacia del tratamiento se ha visto penalizada por la disminución del riesgo de ingreso en la muestra estudiada (efecto educacional); un riesgo basal más alto favorecería el NNT y el coste-efectividad.	Existe riesgo de adquisición de infecciones en las sesiones organizadas para la aplicación del fármaco
	Considerando la reducción del riesgo basal de ingreso observado en el ensayo clínico, otras intervenciones, fundamentalmente educativas, podrían reducir los ingresos en una proporción similar a la propia intervención

CC: cardiopatías congénitas; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RRA: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

en relación con las tasas basales de hospitalización por VRS en cada entorno de estudio. La RAR se obtendría de la diferencia entre el porcentaje de ingreso en el grupo de intervención (en nuestro caso, inmunoprofilaxis con palivizumab) y en el grupo control, lo que reflejaría el impacto real sanitario de la intervención. De este modo, y para realizar una adecuada toma de decisiones sobre el uso del palivizumab, la tasa basal de ingresos por VRS en el grupo control debería valorarse en cada entorno geográfico, pues es el factor principal que afectará a la magnitud de la RAR, NNT y, posteriormente, a los estudios de evaluación económica resultantes¹². En países o regiones con bajo porcentaje de hospitalización por VRS no se justifica el uso de palivizumab al valorar la relación coste-efectividad y coste-beneficio y se aboga por criterios más rigurosos de prescripción^{12,85}.

En la práctica no existe, ni puede éticamente existir, un baremo *a priori* sobre los tratamientos que son soportables por el sistema de salud en términos exclusivamente economicistas. Sin embargo, sí se puede comparar el impacto farmacoeconómico de diversos fármacos en diferentes situaciones clínicas y así tener una idea global del coste-efectividad de cada uno de ellos. Aunque la caracterización genérica del impacto farmacoeconómico no es

tarea fácil, ya existen aproximaciones a esta materia y se pueden establecer cinco categorías¹⁶: reducción de costes (< 0 \$/AVG), altamente coste-efectiva (0-20.000 \$/AVG), coste-efectiva (20.001-40.000 \$/AVG), dudosamente coste-efectiva (40.001-60.000 \$/AVG) y no coste-efectiva (> 60.000 \$/AVG). Clemente Bautista *et al*¹⁶ estudiaron en el año 2003 en nuestro país este aspecto con diversos fármacos biotecnológicos disponibles y, ya en ese momento, comprobaron la buena relación coste-efectividad de algunas intervenciones (interferón alfa, vacuna de la hepatitis B) frente a la mala relación encontrada en el uso del palivizumab para prevenir la hospitalización por VRS en prematuros, sólo justificable en el grupo de mayor riesgo (< 32 semanas, con necesidad de oxígeno durante más de 28 días y dados de alta entre septiembre y noviembre). En esta línea aboga el estudio de Yount *et al*⁴ al referir un coste de 114.337 \$/AVAC en su modelo de evaluación económica respecto al uso de palivizumab en lactantes con CC, pero bien diferente al estudio de Nuijten *et al*⁵, con un coste de 2.427 £/AVAC, lo que nos plantea una verdadera duda sobre la fiabilidad de estos "modelos" de evaluación económica. Apoyar la utilización de un fármaco biotecnológico basándose en que un país es-

tá utilizando otros con una mala relación coste-efectividad comparable⁷⁶ no es abogar por una política racional de medicamentos. En el actual clima de limitación de recursos disponibles en la atención sanitaria y de crecimiento exponencial e ilimitado de las necesidades, es necesario maximizar el principio de que “lo más importante no es gastar menos, sino gastar mejor”, incrementando la calidad en toda la cadena asistencial (en donde están implicados la Administración sanitaria, los gestores, la industria farmacéutica, los profesionales sanitarios y los pacientes)⁸⁶.

La línea argumental de un buen número de artículos en nuestro país, en los últimos años, se ha fundamentado en establecer un uso racional del palivizumab en los subgrupos de prematuros de mayor riesgo, bien en editoriales^{14,15,87}, estudios originales^{63,88-90} o cartas al director^{64,91-94}. Ante esta perspectiva, cabe replantear las recomendaciones sobre la inmunoprofilaxis con palivizumab en prematuros de la Academia Americana de Pediatría y de la Sociedad Española de Neonatología, tanto en sus versiones previas^{95,96} como en las actuales^{49,97,98}, excesivamente amplias, y se propone una aplicación más apropiada (en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad) inicialmente circunscrita a los subgrupos de mayor riesgo. Similar línea de pensamiento se deriva de la

presente revisión sistematizada y crítica de la literatura actual en relación con la inmunoprofilaxis con palivizumab en lactantes con CC hemodinámicamente significativas, en la que, como respuesta a la pregunta clínica estructurada que planteamos en los objetivos, podemos concluir que:

- Es eficaz en general para variables resultado débiles (disminución de la hospitalización), pero contradictorio o no significativo para variables resultado relevantes en la práctica clínica (marcadores de gravedad y/o mortalidad).
- La efectividad es menor que la eficacia; los resultados son especialmente dependientes de la tasa basal de hospitalización por bronquiolitis en el país o región de estudio (de donde se obtienen los cálculos de RAR, NNT y estudios de coste-efectividad y coste-beneficio).
- El coste de la profilaxis con palivizumab es elevado en relación con los beneficios obtenidos, por lo que se deben redefinir las indicaciones de uso en aquellas poblaciones de mayor riesgo; la realidad es que, excepto en los países ricos y para un subgrupo de pacientes de elevado riesgo en la infección por VRS, la inmunoprofilaxis con palivizumab no parece coste-efectiva como me-

didada para prevenir la hospitalización por VRS.

- Se justifica mantener los estudios de vigilancia respecto a la seguridad y mantener una prudencia expectante.

Las distintas sociedades científicas⁴⁹⁻⁵⁵ están básicamente de acuerdo en establecer las recomendaciones expuestas en

la tabla III respecto a la inmunoprofilaxis con palivizumab en lactantes con CC. Aun así, y pese a estos criterios estrictos, ajustados a la población de cardiopatas con más alto riesgo (donde es más frecuente la hospitalización y la gravedad de la infección por VRS) nos encontramos con una mala relación coste-efectividad. Por eso, consideramos que las sociedades

Tabla III. Recomendaciones generales de las sociedades científicas en relación con la inmunoprofilaxis con palivizumab en cardiopatías congénitas*

Se recomienda en niños < 1 año (en algunas recomendaciones en < 2 años) con cardiopatías hemodinámicamente significativas (tanto cianóticas como acianóticas):

- Niños con cardiopatías no intervenidas o cardiopatías complejas parcialmente corregidas que presentan hipertensión pulmonar moderada-grave, insuficiencia cardíaca y/o hipoxemia.
- Niños con cardiopatías corregidas quirúrgicamente con lesiones residuales hemodinámicamente significativas y/o antecedentes de complicaciones pulmonares graves con necesidad de ventilación prolongada.
- Niños con hipertensión pulmonar moderada-grave.
- Niños en tratamiento médico por miocardiopatía.
- Niños con cardiopatías con ingreso programado para procedimiento diagnóstico (cateterismo) o terapéutico durante la estación de riesgo del VRS.

En los niños entre 1-2 años plantear continuar la inmunoprofilaxis en los siguientes casos:

- Niños con cardiopatías corregidas con lesiones residuales hemodinámicamente significativas.
- Niños con cardiopatías complejas no corregidas o sólo de forma paliativa.
- Niños con hipertensión pulmonar moderada-grave.

No se recomienda en las cardiopatías sin repercusión hemodinámica significativa, entre las que se incluyen:

- Defectos pequeños del tabique auricular y ventricular.
- Estenosis pulmonar y estenosis aórtica no complicada.
- Conducto arterioso persistente y coartación de aorta leve.
- Miocardiopatía leve.
- Niños con cardiopatía corregida adecuadamente por cirugía y que no precisen tratamiento de insuficiencia cardíaca.

En los casos en que el paciente se someta a bypass cardiopulmonar, se debe considerar una dosis extra de palivizumab tras la intervención.

Está contraindicado el uso de inmunoglobulina intravenosa-VRS.

* Síntesis de recomendaciones extraídas de diferentes documentos de las sociedades científicas⁴⁹⁻⁵⁵.

científicas no deben establecer recomendaciones ambiguas, tal como ha establecido la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica⁵⁵ en un apartado, cuando establece la siguiente recomendación: "niños que con carácter general no se consideran grupos de riesgo, por lo que su cardiólogo pediatra debe valorar individualmente la idoneidad de dicha profilaxis". Se corre el riesgo de la sobreutilización, tal como ha demostrado un reciente estudio japonés⁹⁹, basado en un cuestionario realizado a 108 lactantes con CC, en el que obtienen que más de un 55% de los pacientes había recibido el palivizumab de una manera no consistente con las recomendaciones aprobadas por las sociedades científicas (tabla III).

Existen líneas de trabajo que buscan disminuir la necesidad de inmunoprofilaxis con palivizumab, bien con diseños de escalas de decisión clínica¹⁰⁰ y/o como estudios de adherencia a las recomendaciones actuales¹⁰¹.

Pero lo que no debemos olvidar en la prevención de las enfermedades por VRS es hacer hincapié en la puesta en marcha de planes de concienciación de padres, cuidadores y profesionales sanitarios sobre los riesgos y las medidas higiénicas, aspecto crucial para la disminución de la transmisión de este patógeno, sobre todo, en niños de alto riesgo como los lac-

tantes con CC. Estas medidas han de ser previas y prioritarias a la administración de anticuerpos monoclonales¹⁰².

Ya en 1999, Moler concluía en un editorial al respecto de la inmunoprofilaxis con palivizumab¹⁰³ que "*an ounce of prevention*" *does not result in "a pound of cure"* based on currently available information. Y los datos aportados en nuestro artículo parecen apoyar esa aseveración. Los fármacos biotecnológicos, en general, y el palivizumab, en particular, son un área muy apetecible de investigación y de ampliación de su campo de aplicación, tal como demuestran estudios sobre potenciales nuevas indicaciones: fibrosis quística e inmunodeficiencias^{104,105}; utilización en prematuros límites (33-35 semanas)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸; su hipotético papel preventivo en la potencial relación bronquiolitis VRS-hiperreactividad bronquial-asma¹⁰⁹⁻¹¹⁷; y, finalmente, los estudios en fase I/II para estudiar el papel terapéutico del palivizumab en la infección por VRS¹¹⁸. Asimismo, otro punto que hay que considerar es que las poblaciones de riesgo de infección por VRS (y, entre ellos, los lactantes con CC) también son poblaciones que tienen mayor riesgo de hospitalización frente a otras infecciones de vías respiratorias inferiores de etiología vírica^{20,119-122}, por lo que en estas poblaciones de alto riesgo se precisa realizar estudios sobre otras infec-

ciones respiratorias (diferentes al VRS) y valorar nuevas opciones terapéuticas.

Sin duda, la aplicación en la práctica clínica del palivizumab en CC plantea retos al cardiólogo y neonatólogo (que deben integrar la evidencia científica al cuidado del paciente) y al gestor (que debe integrar la evidencia científica en la evaluación económica). Éste debería lograr el uso racional de este fármaco biotecnológico^{17,18} y plantear nuestra asistencia sanitaria basándose en las mejores pruebas científicas existentes. Probablemente la herramienta más adecuada para lograr este objetivo sería la realización de una guía de práctica clínica "basada en la evidencia". En ella deberían combinarse la opinión de los expertos y los métodos de

consenso con representación multidisciplinaria (al menos, miembros de la Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Cardiología Pediátrica, Sociedad Española de Neumología Pediátrica y Sociedad Española de Infectología Pediátrica) con el asesoramiento metodológico oportuno (de entidades como la Cochrane Iberoamericana o Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Y, en cualquier caso, a los clásicos criterios de eficacia y seguridad, se deberían incorporar estrictos criterios de efectividad y eficiencia en el momento de establecer recomendaciones de uso de la inmunoprofilaxis y que éstos estén libres de conflictos de interés con la industria farmacéutica^{38,123-125}.

Bibliografía

1. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infection in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
2. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183:16-22.
3. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologi-

cal treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:127-37.

4. Cristakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005;115:878-84.

5. Martín Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basado en la evidencia. *An Esp Pediatr*. 2001;55:345-54.

6. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr*. 2001;55:355-64.

7. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care*. 2003;48:209-31.
8. Greenough A. Respiratory syncytial virus infection: clinical features, management, and prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8:214-7.
9. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:119-26.
10. Handforth J, Sharland M, Friedland JS. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ*. 2004;328:1026-7.
11. Palivizumab: new indication. Moderate reduction in hospitalization rate. *Prescrire Int*. 2004;13:213-6.
12. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F64-8.
13. Meissner HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics*. 2001;108:1000-3.
14. Danés Carreras I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palizumab. *An Es Pediatr*. 2002;56:289-91.
15. González de Dios J, Ochoa C. Fármacos biotecnológicos, farmacoconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:207-11.
16. Clemente Bautista S, Mendante Barrenechea L, Montoro Ronsano JB. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:498-504.
17. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *IMpact-RSV Study Group. Pediatrics*. 1998;102:531-7.
18. Sorrentino M, Powers T, The Palivizumab Outcomes Study Group. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1068-71.
19. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B, French Pediatricians' Group of Synagis Patients' Name-Based Programs. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:181-8.
20. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child*. 2004;89:562-7.
21. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child*. 2000;83:313-6.
22. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, et al, The Composs Investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:512-8.
23. Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Grimwood K, Mildenhall L, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:550-4.
24. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:27-31.
25. Pedraz C, Carbonell Estrany X, Figueras Aloy X, Quero J, The Iris Study Group. Effect of palivizu-

mab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:823-7.

26. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104:419-27.

27. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks- gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:55-61.

28. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther.* 2000;22:1357-69.

29. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health.* 2000;36:422-7.

30. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis®) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Group. Department of Public Health and Epidemiology. University of Birmingham; 2001.

31. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1034-41.

32. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:352-7.

33. Farina D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, et al. Respiratory syncytial

virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:287-91.

34. 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;156:1251-5.

35. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalization in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003;162:237-44.

36. Rietveld E, De Jonge HCC, Polder JJ, Vergouwe Y, Veexe HJ, Moll HA, et al. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:523-9.

37. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with Palivizumab. *J Pediatr Child Health.* 2006;42:253-8.

38. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ.* 2006;332(7543):699-703. Epub 2006 Feb 22.

39. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F286-9.

40. García-Guereta Silva L. Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. *Epidemiología y prevención. Rev OFIL.* 2005;15:35-47.

41. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982;307:397-400.

42. Navas L, Wang E, De Carvalho V, Robinson J. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada: improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of canadian children. *J Pediatr.* 1992;121:348-54.

43. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmesano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med*. 1992;20:1406-13.
44. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJL, Wells WJ, Starnes VA, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit Care Med*. 1999;27:1974-81.
45. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:433-8.
46. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:586-90.
47. Cabalka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(Suppl 1):S41-5.
48. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top Jr. FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.
49. 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;112:1442-6.
50. Canadian Paediatric Society. Use of palivizumab in children with congenital heart disease. *Pediatr Child Health*. 2003;8:631-3.
51. Tulloh R, Marsh M, Blackburn M, Casey F, Lenney W, Weller P, et al. Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2003;13:420-3.
52. Chantepie A, Bureau de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie. [Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society]. *Arch Pediatr*. 2004;11:1402-5.
53. Aebi C, Barazzone C, Günthardt J, Hammer J, Kind C, Nadal D, et al. Konsensus statement zur prävention von respiratory syncytial virus (RSV)-infektionen mit dem humanisierten monoklonalen antikörper palivizumab (Synagis®). *Paediatrica*. 2004;15:12-6.
54. Nakazawa M, Saji T, Ichida F, Oyama K, Harada K, Kusuda S. Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart diseases. *Pediatr Intern*. 2006;48:190-3.
55. Suárez Cabrera P, Malo Concepción P, Maroto E, Santos de Soto J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita. [en línea] [Consultado: 16/02/2007]. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Disponible en: www.secardioped.org
56. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodríguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med*. 1993;329:1524-30.
57. Simoes EAF, Sondheimer HM, Top Jr. FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis

laxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1998;133:492-9.

58. Guyatt GH, Sackett FL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention: A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1993;270:2598-601.

59. Guyatt GH, Sackett FL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention: B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 1994;271:59-63.

60. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalizations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:961-5.

61. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel Jr. EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-70.

62. Eriksson M, Bennett R, Rotzen-Ostlund M, Von Sydow M, Wigart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr*. 2002;91:593-8.

63. Feltes TF, Simoes E. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2005;90:875-6.

64. Aebi C. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. Author's reply. *Arch Dis Child*. 2005;90:876-7.

65. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects: hospitalizations and costs. *Acta Paediatr*. 2006;95:404-6.

66. Prais D, Schonfeld T, Amir J, for the Israeli RSV Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis:

A national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. 2003;112:548-52.

67. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J, for the Israeli RSV Monitoring Group. Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis. A national survey. *Chest*. 2005;128:2765-71.

68. González de Dios J, Ochoa Sangrador 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.

69. Ochoa C, González de Dios J. Outcomes of severity in the Impact Study: statistics by admission. *Pediatrics* (revista electrónica). 2003; vol 112. [Consultado: 12/01/2004]. Disponible en: <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/112/3/548>.

70. Lanari M, Rossi GA, Merilla R, Di Luzio Pararatti U. High risk of nosocomial-acquired RSV infection in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 2004;145:140-1.

71. Wu SY, Bonaparte J, Pyati S. Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2004;114:e554-6.

72. Manzoni P, Sala U, Gomirato G, Coscia A, Fabris C. Optimal timing and dosing intervals of palivizumab in premature neonates: still some work to do. *Pediatrics*. 2005;115:1439-40.

73. Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier MC. Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before discharge: what is the evidence for its benefit? *Clin Ther*. 2004;26:2130-7.

74. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2004;114:1606-11.

75. Nuijten MJC, 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.

76. Rackham OJ, Thorburn K, Kerr SJ. The potential impact of prophylaxis against bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young*. 2005;15:251-5.

77. Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:628-30.

78. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of Palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf*. 2003;26:283-91.

79. Null Jr. D, Pollara B, Dennehy PH, Steichen J, Sánchez PJ, Givner LB, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1021-3.

80. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 year of age. *Pediatrics*. 2002;110:e53.

81. Moore TJ, Weiss SR, Blaisdell CR. Reported fatal and serious adverse reactions associated with palivizumab. [en línea] *Pediatric Academic Societies*, 2002 (abstract). (consultado 05/08/2005). Disponible en: www.pasmeeting.org/2002baltimore/latebreaker_files/lbabstracts.htm#7062.

82. Mohan AK, Braun M, Ellenberg S, Hedje J, Coté TR. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:342-5.

83. Del Llano Señaris JE, Meneu de Guillerma R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(Supl 1):S90-6.

84. Del Llano Señaris JE, Oliva Moreno J. Medicina coste-efectiva y medicina basada en la evidencia: su impacto en el proceso de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc)*. 2000;114(Supl 3):S34-41.

85. Sunnegardh J. Prophylaxis with palivizumab against respiratory syncytial virus infections in infants with congenital heart disease: who should receive it? *Acta Paediatr*. 2006;95:388-90.

86. Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:227-35.

87. Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr*. 2001;55:297-9.

88. Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr*. 2002;56:293-7.

89. Lapeña López de Armentia S, Robles García MB, Martínez Baldás JP, Castañón Fernández L, Mallo Castaño B, Herrero Mendoza B, et al. Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de la bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:328-33.

90. Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria MR, Batllés Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el IMPact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr*. 2000;53:527-32.

91. Lapeña López de Armentia S, Castañón López L, Martínez Badás JP, Álvaro Iglesias E. Hospitalización por bronquiolitis aguda, edad de gestación y palivizumab. *An Esp Pediatr*. 2001;55:378.

92. Salas Hernández S. Profilaxis con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial: ¿es necesario revisar sus indicaciones? *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:87-8.

93. González de Dios J. Estudios de adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica en la bronquiolitis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Esp Pediatr*. 2004;60:395-6.

94. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Palivizumab y bronquiolitis: necesidad de aplicar la eficiencia para adecuar la práctica clínica a las pruebas científicas. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:478-9.
95. 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-IVIG. *Pediatrics*. 1998;102:1211-6.
96. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 2000;52:372-4.
97. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr*. 2002;56:334-6.
98. Figueras Aloy J, Quero J, Doménech E, López Herrera MC, Izquierdo I, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:357-62.
99. Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr Int*. 2005;47:397-403.
100. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MWA, de Groot R, Moll HA, for the RSV Study Group Southwest Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:201-7.
101. Afghani B, Ngo T, Leu SY, Wu FL, Cecilio M, Aron-Johnson P, et al. The effect of an interventional program of adherence to the American Academy of Pediatrics Guidelines for palivizumab prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1019-24.
102. Ortiz Movilla R, Álvarez Fernández B, Martínez Bernat L, Iglesias González-Nicolás E, Muro Brusi M. Epidemiología y prevención del virus respiratorio sincitial. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2006;8:627-40.
103. Moler FW. RSV immune globulin prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Pediatrics*. 1999;104:559-60.
104. Prince AM, Jacobs RF. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants. *J Ark Med Soc*. 2001;98:115-8.
105. Fenton C, Scout LJ, Plosker GL. Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Drugs*. 2004;6:177-97.
106. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X, Quero J, for The 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;23:815-20.
107. Law BJ, 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;23:806-14.
108. Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J, and the Infección Respiratoria por Virus Respiratorio Sincitial Study Group, and Law JB and the Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation. Different methods yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S193-201.
109. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory

syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.

110. Sigurs N, Bjarnason R, Sugurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.

111. Piedimonte G, Simoes EA. Respiratory syncytial virus and subsequent asthma: one step closer to unravelling the Gordian knot? *Eur Respir J*. 2002;20:515-7.

112. Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the patogénesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(Suppl 2):S76-82.

113. Jafri HS, Chávez-Bueno S, Mejías A, Gómez AM, Ríos AM, Nassi SS, et al. Respiratory syncytial virus induces pneumonia, cytokine response, airway obstruction, and chronic inflammatory infiltrates associated with long-term airway hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis*. 2004; 189:1856-65.

114. Mejías A, Chávez Bueno S, Ríos AM, Saavedra Lozano J, Fonseca Aten M, Harfield J, et al. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) neutralizing antibody decrease lung inflammation, airway obstruction, and airway hyperresponsiveness in a murine RSV model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1811-22.

115. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, Fonseca-Aten M, Gómez AM, Jafri HS, et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61:252-60.

116. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-141.

117. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the

development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6: 56-61.

118. Sáez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sánchez PJ, Top Jr. FH, Connor EM, for the MEDI-493 Study Group. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:707-12.

119. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-28.

120. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1285-9.

121. Fleming DM, Pannell RS, Elliot AJ, Cross KW. Respiratory illness associated with influenza and respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2004;90:741-6.

122. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walter FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004;113:1758-64.

123. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: a systematic review. *BMJ*. 2006;333 (7572):782. Epub 2006 Oct 6.

124. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70.

125. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289: 454-65