

Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial

Comas Gallardo F*, Puigventós Latorre F*, Martínez-López I*, De Carlos de Vicente JC**,
Fiol Jaume M**, Delgado Sánchez O*.

*Servicio de Farmacia

**Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca
fpuigventos@hsd.es

Resumen

La enfermedad respiratoria por el virus respiratorio sincitial es la mayor causa de hospitalización en niños prematuros. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que está disponible en nuestro país desde 1999 para la prevención de dicha enfermedad.

Objetivo: Presentar los criterios para un uso eficiente del medicamento.

Método: Revisar las evidencias disponibles de eficacia y los estudios farmacoeconómicos publicados del uso de palivizumab.

Resultados: Se dispone de un único ensayo clínico que aportó los datos de eficacia y seguridad para la aprobación del medicamento (estudio IMpact), que muestra que Palivizumab es eficaz en disminuir ingresos hospitalarios, pero no existen pruebas de eficacia en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor. El coste de palivizumab para evitar una hospitalización se ha estimado que en nuestro país es de 55.000-59.000 euros y el coste para evitar un ingreso en cuidados intensivos de 204.000-240.000 euros. Los estudios farmacoeconómicos publicados concluyen que el empleo de palivizumab no es una medida coste-efectiva cuando se aplica a toda la población en la que está autorizado. El coste-efectividad es muy sensible al coste del palivizumab y a la incidencia de la infección sin profilaxis, presentando un coste-efectividad aceptable cuando el riesgo de ingreso sin profilaxis del orden del 25%-31%.

Conclusiones: Los estudios farmacoeconómicos no apoyan el empleo de Palivizumab en todas las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del medicamento. El ajuste de indicaciones basado en el subgrupo de pacientes en los que la Sociedad Española de Neonatología considera su uso como "muy recomendable" permite emplearlo con criterios de mayor eficiencia.

Palabras clave: Palivizumab. Virus respiratorio sincitial. Medicina Basada en la Evidencia. Farmacoeconomía. Coste-efectividad. Eficiencia.

Palivizumab: Evidence, efficiency and recommendations on prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus

Abstract

Respiratory syncytial virus (VRS) illness is a major cause of rehospitalization of prematurely born infants. Palivizumab is a monoclonal antibody available in Spain from 1999 for prevention of serious diseases produced by VRS.

Objective: To describe criteria for an efficient use of Palivizumab.

Methods: To review available evidences of effectiveness and published pharmacoeconomic studies.

Results: Main study with data of effectiveness and security is the Impact study. This clinical trial points out that Palivizumab is effective in diminishing hospital admissions, but not reveals differences of effectiveness in mortality and/or greater morbidity. Cost of Palivizumab to avoid one hospital admission has been considered that is of 55,000-59,000 euros and the cost to avoid an admission in intensive care is of 204,000-240,000 euros. Published pharmacoeconomic studies conclude that use of Palivizumab is not an cost-effective measure when is applied to all population in which it's authorized. Cost-effectiveness is very sensible to the cost of Palivizumab and incidence of infection without prophylaxis. It presents an acceptable cost-effectiveness when risk of hospital admission without prophylaxis is in the order of 25%-31%.

Conclusions: Pharmacoeconomic studies do not support use of Palivizumab in all indications for which the drug is approved. Adjustment of indications based on sub-group of patients in whom the Spanish Society of Neonatology considers as "very recommended" allows to use it with criteria of greater efficiency.

Key works: Palivizumab. Respiratory syncytial virus. MBE. Pharmacoeconomic studies. Cost-effectiveness. Efficiency.

Introducción

La bronquiolitis es la causa del 3,5% de los ingresos de los recién nacidos en España^{1,2}, siendo el virus respiratorio sincitial (VRS) la causa más frecuente de las infecciones de vías respiratorias inferiores en niños menores de 2 años; se ha estimado que el VRS motiva 15.000-20.000 visitas/año en urgencias y 7.000-14.000 hospitalizaciones/año en nuestro país³.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humano obtenido por la técnica de DNA recombinante, que está disponible en nuestro país desde 1999 para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior producidas por el VRS en recién nacidos prematuros de menos de 6 meses y en los niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica (EPC).

La profilaxis con palivizumab se debe realizar durante la estación epidémica del virus por vía intramuscular una vez al mes hasta un total de 5 dosis (de noviembre a marzo). El coste estimado por paciente para la cobertura del período epidémico es de 3.450 euros.

El número de los niños candidatos potenciales para recibir tratamiento con palivizumab es muy elevado, y el impacto económico importante. En este artículo se presentan las evidencias disponibles de eficacia y se revisan los estudios farmacoeconómicos que nos ayudan a definir criterios para un uso eficiente del medicamento.

Evidencia

Se dispone básicamente de un ensayo clínico, el Impact⁴, que aportó los datos de eficacia y seguridad para la aprobación del medicamento. Asimismo, se han publicado varios estudios observacionales, siendo de gran valor los realizados en nuestro país por el grupo IRIS con la participación de un elevado número de hospitales, que ha permitido obtener datos epidemiológicos actuales⁵⁻⁷.

El Impact⁴ es un ensayo multicéntrico, controlado que compara placebo y

palivizumab. Se realizó en 139 centros de EEUU, Canadá y Gran Bretaña, y participaron 1.502 niños nacidos con prematuridad, de menos de 35 semanas de edad gestacional y menos de 6 meses al inicio de la estación, y niños de menos de 2 años con EPC que habían precisado tratamiento médico en los últimos 6 meses. El estudio mostró que palivizumab producía una disminución de los ingresos en el hospital (del 10,6 al 4,8%) y de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos (del 3 al 1,3). En la Tabla 1 se resumen los resultados en porcentajes de reducción de la hospitalización, RRA y RRR (Reducciones Absolutas y Relativas del Riesgo) así como los cálculos del NNT (Número Necesario a Tratar) para obtener una unidad de eficacia; en este caso se trataría de evitar un ingreso hospitalario. Palivizumab no redujo ni la incidencia, ni el número total de días con ventilación mecánica ni la mortalidad. Dos niños del grupo Palivizumab y ninguno del grupo placebo murieron durante la hospitalización por VRS, uno recuperado de la infección y otro por complicaciones. El estudio Impact no permitió identificar subgrupos de pacientes en los que el beneficio en términos absolutos fuera mayor como muestra la tabla 1, los valores de RRA y NNT son similares para los diferentes subgrupos, ni tam-

Tabla 1: Estudio Impact. Principales resultados

	% de eficacia		P	RRR	RRA	NNT
	Placebo	Palivizumab				
Hospitalización Global	10,6%	4,8%	<0,001	55%	5,8%	17
Hospitalización con EPC	12,8%	7,9%	0,038	39%	4,9%	20
Hospitalización prematuros sin EPC	8,1%	1,8%	<0,001	78%	6,3%	16
Hospitalización <33 E gest	11,3%	5,2%	<0,05	54%	6,1%	16
Hospitalización >32 E gest	7,2%	2,5%	<0,05	66%	4,7%	21
Ingresos UCI	3%	1,3%	0,026	57%	1,7%	59

EPC: Enfermedad Pulmonar Crónica. NNT: Número Necesario a Tratar. E gest: edad gestacional.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

poco se identificaron factores predisponentes del éxito o fracaso de la profilaxis⁸. Palivizumab presentó un buen perfil de seguridad, sin reacciones adversas importantes.

El grupo español IRIS⁵⁻⁷ ha presentado los resultados de los estudios observacionales realizados durante tres campañas, las correspondientes a Octubre-Marzo de 1998-1999, 1999-2000 y 2000-2001. Ello ha permitido conocer la epidemiología y las consecuencias de la infección por VRS en niños prematuros de menos de 33 semanas de edad gestacional en nuestro medio. Durante las dos primeras campañas todavía no se disponía de palivizumab en la prevención del VRS en la mayoría de hospitales y el porcentaje de ingresos por bronquiolitis VRS positiva fue del 13,4% en la campaña 1998-99 y del 13,1% en la campaña posterior. Sólo se presentó un caso de exitus relacionado con la infección por VRS (5-6). En la campaña 2000-2001 se introdujo el palivizumab y la tasa de ingresos obtenida fue de un 3,5%⁷ (Tabla 2). Debe tenerse en cuenta que se trata de un estudio observacional con gran variabilidad de resultados entre las diferentes comunidades autónomas y también entre una y otra campaña. Por ejemplo, en Madrid ingresaron el 6% en 1998-1999 y el 19% en 1999-2000, mientras que en Andalucía fue de 5% y del 9% respectivamente⁸⁻⁹. En los estudios del grupo IRIS se ha

podido identificar una subpoblación con mayor riesgo de hospitalización por VRS compuesta por los niños de menor edad de gestación al nacer, afectados de enfermedad pulmonar crónica, que conviven con hermanos de edad escolar, expuestos al tabaco o que al inicio de la estación VRS tienen menos de tres meses de edad⁶. (Tabla 2).

Otro estudio observacional prospectivo es el realizado en 12 hospitales andaluces¹⁰, donde se estudian 283 recién nacidos y lactantes que recibieron palivizumab en la campaña 2000-2001, el 38,4% con EPC. Los ingresos globales causados por VRS fueron del 4,2% y solo un niño con infección por VRS ingresó en la unidad de cuidados intensivos. Los recién nacidos de menos de 31 semanas de edad gestacional ingresaron 5% versus 1,6% de ingresos en los de edad gestacional de 31-32 semanas.

En resumen, los estudios muestran que palivizumab es eficaz en disminuir ingresos pero no existen pruebas contundentes de eficacia en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor y existen subpoblaciones con mayor riesgo de ingreso por infección VRS.

Eficiencia

Teniendo en cuenta los datos del estudio IMpact-RSV⁴, el coste para evitar

Tabla 2: IRIS 1998-1999 y 1999-2000, factores asociados a ingreso por VRS

	OR	IC 95%
- Mayor edad gestacional	0,87	0,77-0,97
- Hermanos edad escolar	1,64	1,05-2,56
- Expuestos al tabaco	1,63	1,05-2,56
- > 3 meses de edad al inicio de la estación	0,44	0,25-0,77
- Altas de UCIN en periodo Oct-Dic vs altas dadas en periodo Ene-Sept	18,8% vs 7,8 %	

una hospitalización se ha estimado que en nuestro país es del orden de 55.000 a 59.000 euros y el coste para evitar un ingreso en UCI del orden de 204.000 a 240.000 euros, sólo teniendo en cuenta el coste del medicamento^{8,11}. Un estudio realizado en Gran Bretaña¹² estima un coste-efectividad del mismo orden que los citados, 43.000 libras por admisión hospitalaria evitada.

Se han realizado algunos estudios para determinar en qué subgrupos de pacientes, puede indicarse el uso de palivizumab de forma más eficiente. El estudio de Joffe S¹³ parte del hecho que no todos los niños tienen la misma probabilidad de ingresar en el hospital por VSR. Define ocho grupos de niños y estima el riesgo base de hospitalización para cada uno de ellos, según los datos obtenidos de una cohorte retrospectiva de 1.721 prematuros sin tratamiento profiláctico, e ingresados por infección VSR en hospitales de California. Dichos grupos se definen por la presencia de tres factores: a) edad gestacional, b) tiempo de terapia con oxígeno y c) mes de alta (Tabla 3). Por ejemplo, para el definido como grupo A (niños entre 23-32 semanas de edad gestacional, con

más de cuatro semanas de oxigenoterapia y dados de alta en el periodo Sept-Nov) obtiene un riesgo estimado de hospitalización sin profilaxis de 24,6%. Para el resto de grupos, los riesgos de hospitalización son inferiores hasta el grupo de menor riesgo que es del 1,2%. El estudio asume que palivizumab tiene el efecto global del estudio Impact (RRR=55%) y obtiene un coste-efectividad para cada una de las subpoblaciones. El coste-efectividad es de 12.000 dólares por ingreso evitado en el grupo A y de 39.000 a 420.000 dólares por ingreso evitado en el resto de grupos (Tabla 3).

Según el subgrupo a que pertenece un prematuro en relación a su probabilidad de ingresar, Joffe¹³ también estima el coste por año de vida ganado. Asume que la probabilidad de muerte si un paciente ingresa por VSR es de 1% y el coste por año de vida ganado obtenido se halla entre 33.000 dólares y 1.200.000 dolares (Tabla 3).

De forma similar Simpson S¹² presenta una estimación que relaciona la probabilidad de ingreso sin profilaxis con el coste por año de vida ganado, que se

Tabla 3: Riesgo base de hospitalización en subgrupos y coste-efectividad obtenida (Joffe S)

Grupo	Edad gestacional	Días con oxigenoterapia	Mes de alta	Riesgo de hospitalización sin profilaxis	Coste-efectividad Coste por ingreso evitado (\$)	Coste por año de vida ganado (%)
A	23-32 sem	28 días	Sept-Nov	24,6 %	12.000	33.000
B	23-32 sem	28 días	Dic-Ago	10,7 %	39.000	110.000
C	23-32 sem	< 28 días	Sept-Nov	8,0 %	56.000	160.000
D	23-32 sem	< 28 días	Dic-Ago	3,1 %	160.000	440.000
E	33-36 sem	28 días	Sept-Nov	11,0 %	38.000	110.000
F	33-36 sem	28 días	Dic-Ago	4,4 %	110.000	300.000
G	33-36 sem	< 28 días	Sept-Nov	3,2 %	150.000	430.000
H	33-36 sem	< 28 días	Dic-Ago	1,2%	420.000	1.200.000

expresa en forma gráfica. Obtiene un coste efectividad de 96.000 libras por año de vida ganado si se usa en todos los niños que cumplen la indicación formalmente aprobadas (10,6% de riesgo de ingreso). Concluye que solo puede considerarse que su indicación es coste-efectiva cuando el coste por año de vida ganada es inferior a 30.000 libras, lo que corresponde al subgrupo de pacientes con riesgo base de ingreso superior al 31%.

Schrand L¹⁴ publica un estudio coste-beneficio, que se basa en una cohorte histórica de cuarenta pacientes no tratados, y de 61 pacientes con profilaxis con palivizumab o con inmuglobulinas específicas. La hospitalización fue del 25% en el control y del 1,6% en los que recibieron palivizumab. Según el análisis el coste por paciente es de 3.451 dólares y el beneficio de 3.985 dólares, siendo favorable unos 500 dólares por paciente. Debe tenerse en cuenta que las condiciones de uso de palivizumab en este hospital fueron mucho más restringidas que los del ensayo IMpact:

- Niños de menos de dos años que requieren oxígeno domiciliario (o éste se ha suspendido en los 2 meses anteriores al inicio de la estación VRS).
- Niños de edad gestacional <29 semanas dados de alta durante la estación VRS y de menos de seis meses de edad.
- Dosis única al alta en niños de 29-32 semanas de edad gestacional dados de alta durante la estación VRS.
- Niños de menos de dos años con lesiones cardíacas, especialmente con insuficiencia cardíaca congestiva poco controladas o congestión pulmonar. Ello explica también la disminución de los ingresos, comparada con IMpact.

En resumen, los estudios anteriores, así como una reciente revisión sistemática de los análisis económicos publicados¹⁵ concluyen que el empleo de palivizumab no es una medida coste-efectiva cuando se aplica a toda la población en la que está autorizada si se asume una epidemiología de la enfermedad similar a la del IMpact⁸. Los resultados de los estudios de coste-efectividad son muy sensibles al coste del palivizumab, a la incidencia de la infección sin profilaxis (según estos estudios es aceptable cuando hay riesgo de ingreso sin profilaxis del orden del 25%-31%¹²⁻¹⁴, y en menor medida a los costes de hospitalización, de manera que la relación coste-efectividad podría mejorarse con la reducción del coste del producto y/o con una selección más precisa de la población de más riesgo⁸.

Recomendaciones sociedades científicas

Palivizumab está formalmente aprobado en la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS), en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de seis meses de edad al inicio de la estación VRS, o en niños menores de dos años que habían requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos seis meses (Ficha técnica Synaxis)¹⁶.

A raíz de la comercialización del palivizumab, diferentes comités y sociedades científicas han publicado una serie de recomendaciones sobre la utilización del medicamento. La Sociedad Española de Neonatología (SEN) clasifica a los candidatos en tres subgrupos de riesgo (muy recomendable, recomendable y valorable individualmen-

te) dependiendo de en que grado se van a poder beneficiar de la profilaxis con palivizumab según las recomendaciones del año 2000¹⁷, que se mantienen en la actualidad⁹ (Tabla 4).

Algunos hospitales han limitado estas indicaciones a los niños en los que la profilaxis con palivizumab es "muy recomendable", es decir limitando la indicación a los prematuros de 28-29 semanas o menos de edad gestacional y 12 meses o menos de edad al inicio de la temporada epidémica. Con ello, el número global de prematuros potenciales candidatos a tratamiento con palivizumab disminuye al menos a la mitad y se acorde con las evidencias y los estudios farmacoeconómicos.

Como ejemplo presentamos los resultados de un hospital de referencia de tercer nivel¹⁸. El número global de pre-

maturos potenciales candidatos a tratamiento con palivizumab siguiendo las recomendaciones de Sociedad Española de Neonatología (incluyendo todos los niños de < 33 semanas) se estimó para la campaña del 2000-2001 en 79 niños, lo que hubiera representado 292.897 euros/campaña. Con las condiciones de uso limitadas a la indicación "muy recomendable" el número total de niños tratados con palivizumab fue de 25 en la campaña 2000-2001 y de 34 en la campaña 2001-2002 (ampliada a los prematuros de 29 semanas de edad gestacional (Tabla 5).

Durante las dos campañas estudiadas un total de 2 niños tratados con palivizumab ingresaron en planta por bronquiolitis VRS positiva y no se produjo ningún ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ni en el grupo que recibió profilaxis ni en el grupo de prematuros que no la recibió (Tabla 5).

Tabla 4: Recomendaciones Comité estándares de la SEN (Sociedad Española de Neonatología). Marzo 2000 (17,9)

Muy recomendable

- Niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.
 - Niños menores de 2 años afectados de Enfermedad Pulmonar Crónica (necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad postmenstrual) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS.
-

Recomendable

En niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.

Valorable individualmente según los factores de riesgo en los prematuros nacidos entre 33 y 35 semanas de gestación y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de la evidencia de su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de Palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el período neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.

- Niños con < o = 32 semanas de gestación o afectados de enfermedad pulmonar crónica durante la estación del VRS, se tratarán inmediatamente, 5 días antes del alta hospitalaria y lo que queda de estación.
-

Tabla 5: Tratamientos con Palivizumab en un Hospital de tercer nivel

	Campaña 2000-2001 nº de pacientes	Campaña 2001-2002 nº de pacientes
Niños de 28 semanas o menos de gestación	22	
Niños de 29 semanas o menos de gestación		30*
Niños con 29-32 semanas de gestación Niños de 33-35 semanas de gestación	1	3 (neumopatía crónica, bajo peso, edad gestacional, cardiopatía compleja severa)
Niños con patología asociada	2 (cardiopatía congénita)	1 (lactante no prematuro con Wernig Hoffman)
Total	25	34
Resultados clínicos		
Clínica de bronquiolitis con VRS positivo	3 (12 %)	0 (0%)
Ingresos con VRS positivo	3 (12%) 2 niños (8 %)	0 (0%)
Ingresos en UCI con VRS positivo	0 (0 %)	0 (0%)

El gasto real en palivizumab fue de 79.343 euros durante la campaña 2000-2001 y de 140.586 euros durante la campaña 2001-2002. En total se estima que se ha producido un 62% menos de gasto respecto al estimado si se hubiera utilizado según las recomendaciones de la SEN, lo que representa 365.865 euros de diferencia entre el coste potencial y el coste realizado durante estos dos años (Tabla 6).

Discusión

En resumen, los estudios muestran que palivizumab es eficaz en disminuir ingresos pero no existen pruebas contundentes de eficacia en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor. La eficacia de palivizumab se da en mayor o menor grado en todos los subgrupos de pacientes. Los estudios publicados han podido identificar una subpoblación

con mayor riesgo de hospitalización por VRS compuesta por los niños de menor edad de gestación al nacer, afectados de enfermedad pulmonar crónica, que conviven con hermanos de edad escolar, expuestos al tabaco o que al inicio de la estación VRS tienen menos de tres meses de edad, altas de cuidados intensivos de Octubre a Diciembre. Estos factores de riesgo detectados serán de gran utilidad a la hora de tomar decisiones para utilizar nuestros recursos económicos de la forma más eficiente posible.

Los estudios de coste-efectividad publicados^{12,13,15} muestran resultados desfavorables para palivizumab cuando se aplica en las indicaciones formalmente aprobadas. Un estudio coste-beneficio y algunas estimaciones muestran que la relación coste-efectividad es favorable a partir de una tasa de ingreso por infección VRS sin profilaxis,

Tabla 6: Gasto en Palivizumab aplicando protocolo limitado a "muy recomendable"

Gasto campaña 2000-2001 (indicación \bar{O} 28 semanas de edad gestacional y niños < 2 años con EPC)	25 niños	79.343 euros
Gasto campaña 2001-2002 (indicación \bar{O} 29 semanas de edad gestacional y niños < 2 años con EPC)	34 niños	140.586 euros
Gasto estimado indicaciones SEN por campaña (indicación de < 33 semanas de edad gestacional y niños <2 años con EPC)	79 niños	292.897 euros

del orden del 25-30% o superior¹²⁻¹⁴, tasa muy por encima de la producida en el grupo de población en la que está formalmente aprobado el palivizumab. Los estudios farmacoeconómicos no apoyan, por tanto, su empleo en todas las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del medicamento.

El ajuste de indicaciones basado en el subgrupo de pacientes en los que la SEN consideraba muy recomendable realizar profilaxis frente al VRS, permite emplearlo con criterios de mayor eficiencia, más acordes con los datos de eficacia clínica y los estudios farmacoeconómicos.

La reflexión que nos hacemos, al igual que otros autores⁸, es que las autoridades sanitarias y reguladoras deberían pronunciarse en el momento de la autorización de un fármaco de estas características. Teniendo en cuenta que los recursos que tenemos a nuestra disposición son limitados, se deberían emplear de la forma más eficiente posible y ser destinados a las intervenciones más coste efectivas.

Citas bibliográficas

1. Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria MR, Batlles Garrido J et al. Antecedentes

perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 527-532.

- Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. *An Esp Pediatr* 1999; 50:379-383.
- Colinas J, Rodríguez del Corral C, Gómez P, Fiero A, Muro JM, Jimenez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997; 46:143-147.
- The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102,3: 531-7.
- Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Gotero A, Doménech E, Figueras-Aloy J, Fraga JM. Grupo de Estudio IRIS. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: A prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:592-7

6. Carbonell-Estrany X, Quero J, Grupo de Estudio IRIS. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 874-9
7. Figueras J, Pedraz C. Iris 2001 study: Hospitalization for respiratory syncytial virus (RSV) in premature children: effectiveness of prophylaxis with palivizumab. Comunicación al Symposium: Latest developments in RSV. 5 Congress of Perinatal Medicine. Barcelona. Set 2001
8. Danés I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab (editorial). *An Esp Pediatr* 2002; 56: 289-291.
9. Carbonell-Estrany X, Quero J, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr* 2002; 56:334-36
10. Grupo Hospitales Benazusa. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 293-97
11. Puigventós F. Novedades terapéuticas del año 2000. Los retos del médico y del gestor. *Med Clin (Barc)* 2001, 116. 465-469.
12. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants at risk of fection. West Midlands Health Technology Assessment Group. University of Birmingham 2001
13. Joffe S, Thomas Ray G, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104:419-427.
14. Schrand LM et al. A cost-benefit analyses of RSV prophylaxis in high-risk infants. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1186-93
15. 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: 1031-41
16. Ficha técnica del producto Synagis 1999. Abbott Laboratories, S.A. Spain.
17. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), Junta Directiva de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-374.
18. Servicio de Farmacia y Servicio de Pediatría. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Septiembre 2002.