

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Estimación de la pérdida de calidad de vida debida a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en menores de 2 años y sus familiares en la Comunidad Valenciana y Cataluña.

Equipo investigador

Investigador principal: Dr. Alejandro Orrico Sánchez (orrico_ale@gva.es).

Institución: Área de Investigación en Vacunas-Fundación para el fomento de la investigación sanitaria y biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO).
Av/Cataluña 21, 46020, Valencia (España).

Investigadores colaboradores:

- Dra. Cintia Muñoz Quiles, Mónica López Lacort, Clara Rodríguez Bernal y Yared Santa Ana (Fisabio)
- Dr. Fernando Calvo Rigual, Eva Díez Gandía (Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva)
- Dra. Eva Suarez Vicent (Centro de Atención Primaria de Burriana)
- Dra. Isabel Úbeda Sansano (Centro de Atención Primaria de L'Elia)
- Dra. Carmen Mañes, Dra. Elena Martí (Centro de Atención Primaria de Just Ramirez, Valencia)
- Dra. Teresa Cerdán (Centro de Atención Primaria de Ausias March, Xàtiva)
- Dr. Antonio Soriano Arandes (Centro pediátrico Medinfant, Barcelona)
- Dra. Gemma Ricós Furió, Dr. Lucía Losada Pavón, Dr. Airam Álvarez Sánchez (Centro de Atención Primaria de Drassanes, Barcelona).
- Dr. Javier Martínez Díaz, Dra. Noemí Magro Benito y Dr. Tomas Maria Pérez Porcuna, Dra. Jessica Ortiz, Dr. Mónica Garcia, Dra. Ana Mangas (Centro de Atención Primaria Sant Cugat del Vallés, Barcelona).
- Dra. Patricia Rovira, Dra. Marta Pozuelo, Dra. Marta Urgellés (Centro de Atención Primaria Valldoreix, Barcelona).

Patrocinador

Estudio financiado con fondos públicos dentro de las subvenciones para la realización de proyectos de I+D+i desarrollados por grupos de investigación emergentes – Generalitat Valenciana/2018

1.- Resumen

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa de infección respiratoria más importante en menores de 2 años y el causante del mayor número de hospitalizaciones. Varios programas de desarrollo de vacunas para lactantes y para mujeres embarazadas se encuentran en fases avanzadas (Fase II/III), por lo que se estima que dicha vacuna podría ser una realidad alrededor del año 2021. Antes de que puedan ser comercializadas, es necesario realizar análisis fármaco-económicos que permitan la estimación del impacto potencial de dichas vacunas. El análisis de referencia para la evaluación económico-sanitaria de una nueva intervención sanitaria es el coste-utilidad. Sus resultados se expresan en unidades coste/años de vida ajustados por calidad (AVAC), donde la utilidad evalúa la afección de la enfermedad a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se ha demostrado que los AVAC pueden variar hasta un 50% según países y culturas, incluso utilizando el mismo método para su evaluación. Los escasos estudios existentes demostraron que la vacunación infantil contra el VRS podría ser coste-efectiva en otros países. Sin embargo, obtuvieron los datos de utilidad de otro país encontrados en la literatura. En nuestro país no existen estudios que realicen un análisis coste-utilidad de las potenciales vacunas frente al VRS. Como paso previo, resulta prioritario establecer una estimación de la pérdida de CVRS debida a VRS en menores de 2 años y sus familiares, medida a través de la utilidad (AVAC) a nivel nacional. Además, resulta necesario incorporar la perspectiva de género en la pérdida de utilidades para evitar sesgos de género en la investigación. Se propone un estudio observacional, prospectivo y multi-céntrico entre los menores españoles de menos de 24 meses de edad, reclutados en diferentes centros de atención primaria y hospitales de la Comunidad Valenciana, donde la calidad de vida de los menores y los padres se evaluará mediante cuestionarios de utilidades sanitarias. El estudio contribuirá a generar datos válidos para el futuro análisis fármaco-económico de la vacuna, que serán necesarios para la toma de decisiones y el establecimiento de recomendaciones sobre el uso de la inminente vacuna frente al VRS en España.

2.- Antecedentes

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa de infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) más importante en niños pequeños y la mayor causa de sus hospitalizaciones, principalmente debido a bronquiolitis y neumonías. Alrededor del 70% de los niños menores de 1 año son infectados por VRS, y entorno al 90%, a los 2 años de edad (1-3). El impacto que tiene sobre los servicios públicos de salud se está incrementando en los últimos años (4). El VRS cursa con epidemias estacionales anuales invernales que coinciden en el tiempo con la aparición de otras infecciones como la gripe o el rotavirus, con lo que el número de niños afectados llega a colapsar las urgencias y salas de los hospitales públicos. Además, los casos de infecciones

severas son susceptibles de desarrollar secuelas respiratorias como hiperreactividad bronquial o asma (5), lo que implica un mayor impacto económico y social.

En España se estima que las infecciones por el VRS originan anualmente entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones, lo que supuso un coste para el Sistema Nacional de Salud de más de 85 millones de euros anuales en 2010 y 2011 (6). El número de niños fallecidos por VRS en nuestro país se cifra entre 70 y 250 anuales (datos de la Asociación Española de Pediatría). En la Comunidad Valenciana, la incidencia de bronquiolitis en niños menores de 2 años alcanza valores de 16.4 casos anuales/100 niños, lo que supone unos 13.000-15.000 casos al año, sólo en esta región (7), e ingresan el 13% con una media de 5 días de hospitalización (7). Se estima que el coste de dichas hospitalizaciones para la Sanidad Pública Valenciana supera los 3'5 millones de euros anuales, pudiendo alcanzar más de 10 millones de euros si consideramos los costes indirectos (8). Tal es su problemática, que la Unión Europea ha invertido 29 millones de euros en el proyecto Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) con el objetivo de desarrollar pruebas sólidas sobre la carga de la enfermedad por VRS y el impacto económico (9). Cabe destacar, que no todas las bronquiolitis son debidas al VRS, aunque se han identificado varios agentes virales capaces de causar bronquiolitis, el VRS ha demostrado ser el causante de entre el 50-80% de ellas (3, 10-12).

La infección por VRS se presenta como un importante reto sanitario en niños ya que las opciones de tratamiento, sobre todo para casos graves, son limitadas. Los únicos agentes aprobados son la ribavirina, que se utiliza raramente debido a sus posibles problemas de toxicidad y sus beneficios cuestionables, y el palivizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado administrado mediante inyección intramuscular, que dado su elevado coste se indica exclusivamente para niños prematuros (nacidos < 35 semanas) con alto riesgo de enfermedad por VRS y de menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS o niños con enfermedades pulmonares o cardíacas congénitas (13-15).

La vacunación tiene el potencial de ser el enfoque más efectivo para reducir la carga global de enfermedades asociadas al VRS. Aunque, actualmente no existen vacunas comercialmente disponibles para prevenir la enfermedad por VRS, varios programas de desarrollo de vacunas se encuentran en fases I, II y III (16-18). Recientemente se ha publicado que el 69% de las hospitalizaciones por bronquiolitis en niños menores de 2 años, ocurren en los primeros 2 meses de vida, y el 90% en los primeros 6 meses (3). Dado que la mayoría de las hospitalizaciones se producen antes de los 6 meses de edad, esta vacuna debe inducir inmunidad protectora a una edad muy temprana, siendo las dos opciones terapéuticas más avanzadas las vacunas para mujeres embarazadas y para lactantes (16-18). Concretamente, la vacuna de nanopartículas de

RSV F de Novavax es la candidata más avanzada para la prevención de la enfermedad por VRS mediante inmunización materna. Un ensayo de eficacia clínica (Fase III) comenzó a finales de 2015 después de haber demostrado una aceptable seguridad e inmunogenicidad (19), y se prevé que finalice en 2020 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624947?term=Novavax&rank=2>). Por su parte, GSK también está desarrollando un candidato que se encuentra actualmente en fase II en mujeres en edad fértil. Por otro lado, dos vacunas de adenovirus dirigidas a niños están ahora en estudios clínicos de Fase I/II (una de GSK (ChAd155), donde el Área de Investigación en Vacunas AIV-FISABIO participa, y otra de Janssen). A tenor de estos datos, y en concordancia con algunos autores (19), todo apunta a que en un futuro próximo tendremos disponible una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad por VRS.

Antes de la comercialización de estas vacunas, se deberá disponer de los datos epidemiológicos y de los análisis farmacoeconómicos que permitan la estimación de su impacto socio-económico. Tal y como señala la ESTRATEGIA ESPAÑOLA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA Y DE INNOVACIÓN (2013-2020), las políticas de I+D+i han de estar orientadas a la obtención de resultados que aceleren el impacto social y económico. La farmacoeconomía tiene un alto valor como herramienta en la toma de decisiones a todos los niveles de las estructuras sanitarias. Las evaluaciones económicas de forma paralela a los ensayos clínicos permite contar con información antes de la comercialización del nuevo fármaco, además de que puede ser un factor fundamental para la toma de decisiones en Salud Pública, así como a la hora de fijar el precio de la vacuna (20). Se conoce que, históricamente los ensayos clínicos han incluido en sus muestras mayoritariamente a hombres, extrapolarlo directamente los resultados a mujeres, a partir de la presunción errónea de igualdad entre ambos sexos (21). Tener en cuenta el sesgo de género se considera fundamental para cualquier tipo de investigación científica.

El análisis coste-efectividad (ACE) es, en la actualidad, la forma más común de llevar a cabo cualquier evaluación económica destinada a determinar qué intervenciones sanitarias resultan prioritarias con los recursos económicos disponibles. Desde un punto de vista técnico, existen varios subtipos de ACE, según el método utilizado para estimar los beneficios. Se considera que el análisis coste-utilidad es el tipo de evaluación económico-sanitaria de referencia para la valoración de una nueva intervención sanitaria (por ejemplo, una vacuna) (22, 23). Los resultados de este tipo de análisis vienen dados en unidades de coste/años de vida ajustados por calidad (AVAC, en inglés quality-adjusted life year, QALY). El valor de la utilidad (AVAC/QALY) es una medida multidimensional, que mide las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención sanitaria,

combinada con los años ganados o perdidos respecto de un determinado estado de salud.

Se ha constatado que el valor de la utilidad puede variar de manera muy importante de un país y cultura a otros, encontrando diferencias de hasta el 50% pese a que se hayan empleado los mismos métodos y cuestionarios para su obtención (23). Este hecho, podría modificar de manera importante el resultado de los análisis coste-utilidad (23). Sin embargo, es práctica habitual en la mayoría de estudios coste-utilidad obtener los valores de AVAC empleando datos de utilidad de otro país encontrados en la literatura (1, 13, 14, 23), en lugar de obtenerlos de una cohorte de pacientes del país donde se realiza el análisis. Esta práctica, genera datos no válidos que pueden llevar a la toma de decisiones erróneas en política sanitaria. Según algunos autores, las diferencias de utilidad encontradas entre la población española y canadiense demuestran la necesidad de utilizar valores específicos de cada población (24). Por tanto, resulta necesario realizar un estudio coste-utilidad en nuestro país, donde los valores de utilidad se obtengan de una cohorte de pacientes.

Los índices de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) pueden ser medidos a partir de cuestionarios creados para clasificar estados de salud multi-atributos ya ponderados. En estos, se pregunta al sujeto que nos describa su estado de salud actual y, posteriormente, se calcula el valor de utilidad correspondiente mediante fórmulas y tablas de conversión, las cuales van a corregir el valor de utilidad acorde a lo valorado por una muestra de la población general. Los cuestionarios más empleados en la actualidad son el Health Utilities Index 2 (HUI2) y el EuroQol (EQ-5D-5L), ambos están validados en castellano y han demostrado tener validez del constructo en niños (22, 24, 25). Sin embargo, uno de los principales hándicaps de su utilización en lactantes es que las preguntas no están orientadas para este grupo de edad y que los algoritmos propuestos para el cálculo de utilidades resultan demasiado complejos. El uso de cuestionarios de calidad de vida validados previamente para lactantes en la evaluación del impacto de la gastroenteritis debida a rotavirus (Diez Domingo *et al.*, 2012) pueden ser más útiles. Además, la ponderación de los datos aplicando algoritmos matemáticos novedosos (Herrero and Villar, 2013), podría ser más apropiado para calcular las utilidades (AVAC). Una de las barreras descritas en la utilización de los cuestionarios es la falta de adherencia. Se ha estimado que tan sólo el 50% de los cuestionarios son devueltos debidamente cumplimentados (26). Las versiones digitales, sin embargo, pueden resultar una buena forma de solucionar este problema. En los últimos años, la utilización de herramientas informáticas en el ámbito de la salud (cámaras, teléfonos, aparatos inteligentes, sensores portátiles de grado médico, etc), se ha incrementado exponencialmente, aunque su aprovechamiento en investigación clínica podría ser mayor. En 2011, Pfizer llevó a cabo el primer estudio clínico de un fármaco aprobado, utilizando tecnologías basadas en la Web y los teléfonos inteligentes para recolectar

datos de los participantes desde sus casas (27). Desde entonces, se ha visto incrementado el interés del potencial tecnológico en los ensayos clínicos (28).

Los escasos estudios farmacoeconómicos existentes demostraron que la vacunación infantil contra el VRS podría ser coste-efectiva en los Países Bajos y en Turquía (14, 29) y al menos ser tan rentable como la vacuna frente al rotavirus en EEUU (1). Estos estudios, sin embargo, presentan las siguientes limitaciones metodológicas: 1) obtuvieron los valores de AVAC empleando datos de utilidad de otro país encontrados en la literatura, y 2) no incluyeron la pérdida de utilidad de los padres o cuidadores de los niños infectados, cosa que demostró ser significativa para el rotavirus (30).

En nuestro país, no hay constancia de ningún estudio que realice un análisis coste-utilidad de las potenciales vacunas frente al VRS hasta la fecha. El presente grupo realizó un estudio basado en modelos matemáticos donde se estimó que la implementación de una potencial estrategia de vacunación en recién nacidos resultaría en un balance económico positivo, si la pérdida de productividad de los padres fuera superior a 3 días y la eficacia de la vacunación del 100% (8). Este estudio, también presentó ciertas limitaciones, ya que únicamente se tuvieron en cuenta datos de atención hospitalaria, no de atención primaria, y no se estimaron las pérdidas de calidad de vida del paciente y sus familiares (utilidad). De hecho, actualmente, no existen estudios que hayan calculado los índices de utilidad, es decir, los AVAC o QALYs respecto al padecimiento del VRS en nuestro país. Uno de los pocos estudios previos realizados en el Reino Unido, estimó que la puntuación media de AVAC era 12 puntos más baja (0,88) durante la enfermedad por VRS, comparada con el estado sano (31). En Canadá, la pérdida de utilidad durante la infección por VRS varió de 0,16 a 0,62 en niños, para estados de salud más suaves y más severos, respectivamente (32).

Con el fin de poder realizar futuros análisis coste-utilidad de la vacuna frente al VRS en nuestro país, resulta necesaria la estimación de la utilidad, entendida como pérdida de la CVRS debida a la infección por VRS en menores de 2 años y sus familiares. Estos datos serán necesarios para el posterior cálculo de un umbral Coste/AVAC a partir del cual pueda evaluarse si una determinada intervención de salud (por ejemplo, la vacunación) es efectiva o no. Todo esto proporcionaría una información muy valiosa a la hora de tomar futuras decisiones en Salud Pública sobre las inminentes vacunas.

3-Bibliografía

1. Regnier SA. Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: impact of performance determinants of a theoretical vaccine. *Vaccine*. 2013;31(40):4347-54.
2. (CDC) CfDCaP. Respiratory Syncytial Virus Infection. 2016.
3. Munoz-Quiles C, Lopez-Lacort M, Domenech-Clar R, Puig-Barbera J, Diez-Domingo J. Respiratory syncytial virus infection in adults diagnosed in Valencian Region of Spain. *Rev Clin Esp*. 2016.

4. Langley JM, LeBlanc JC, Smith B, Wang EE. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis*. 2003;188(11):1764-7.
5. Escobar GJ, Ragins A, Li SX, Prager L, Masaquel AS, Kipnis P. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks' gestation or later: relationship to laboratory-confirmed, medically attended infection with respiratory syncytial virus during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(10):915-22.
6. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marin-Garcia P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e831.
7. Munoz-Quiles C, Lopez-Lacort M, Ubeda-Sansano I, Aleman-Sanchez S, Perez-Vilar S, Puig-Barbera J, et al. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):275-80.
8. Acedo L, Diez-Domingo J, Morano JA, Villanueva RJ. Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiol Infect*. 2010;138(6):853-60.
9. 2020 H. Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) 2017 [Available from: www.resceu.com].
10. Diez Domingo J, Ridaio Lopez M, Ubeda Sansano I, Ballester Sanz A. [Incidence and cost of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus infections in the autonomous community of Valencia in Spain (2001 and 2002)]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):325-30.
11. Turner TL, Kopp BT, Paul G, Landgrave LC, Hayes D, Jr., Thompson R. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:217-25.
12. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1232-46.
13. Lazaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Domenech Martinez E, Echaniz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA, et al. [The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(4):316-24.
14. Meijboom MJ, Rozenbaum MH, Benedictus A, Luytjes W, Kneyber MC, Wilschut JC, et al. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine*. 2012;30(31):4691-700.
15. Shook BC, Lin K. Recent Advances in Developing Antiviral Therapies for Respiratory Syncytial Virus. *Top Curr Chem (J)*. 2017;375(2):40.
16. RSV Vaccine Snapshot [Internet]. 2016. Available from: <http://www.path.org/vaccineresources/files/RSV-snapshot-December2016.pdf>.
17. Drysdale SB, Sande CJ, Green CA, Pollard AJ. RSV vaccine use--the missing data. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):149-52.
18. Neuzil KM. Progress toward a Respiratory Syncytial Virus Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(3):186-8.
19. Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, Kaslow DC, Moorthy VS. Meeting report: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25-26 April 2016. *Vaccine*. 2017.
20. Clemente Bautista S, Mendante Barrenechea L, Montoro Ronsano JB. [Current framework of biotechnology products according to the available pharmacoeconomic studies]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(13):498-504.
21. Ruiz-Cantero MT, Verdu-Delgado M. [Gender bias in treatment]. *Gac Sanit*. 2004;18 Suppl 1:118-25.

22. Herdman M, Badia X, Berra S. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425-30.
23. Javier SA. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias 2012.
24. Ruiz M, Rejas J, Soto J, Pardo A, Rebollo I. [Adaptation and validation of the Health Utilities Index Mark 3 into Spanish and correction norms for Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(3):89-96.
25. Sung L, Greenberg ML, Doyle JJ, Young NL, Ingber S, Rubenstein J, et al. Construct validation of the Health Utilities Index and the Child Health Questionnaire in children undergoing cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1185-90.
26. Marlow R, Finn A, Trotter C. Quality of life impacts from rotavirus gastroenteritis on children and their families in the UK. *Vaccine*. 2015;33(39):5212-6.
27. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials*. 2014;38(2):190-7.
28. Hirsch IB, Martinez J, Dorsey ER, Finken G, Fleming A, Gropp C, et al. Incorporating Site-Less Clinical Trials Into Drug Development: A Framework for Action. *Clin Ther*. 2017.
29. Pouwels KB, Bozdemir SE, Yegenoglu S, Celebi S, McIntosh ED, Unal S, et al. Potential Cost-Effectiveness of RSV Vaccination of Infants and Pregnant Women in Turkey: An Illustration Based on Bursa Data. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163567.
30. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2009;27(30):4025-30.
31. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PA, Hagan J, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2004;89(7):673-8.
32. LM R. Deriving health utility weights for infants with respiratory syncytial virus (RSV): University of British Columbia; 2013.

4.- Hipótesis y Objetivos

Objetivo general

Analizar la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) debida a la enfermedad por VRS en menores de 2 años y sus familias en la Comunidad Valenciana.

Objetivos específicos

1. Estimar la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), debida a la enfermedad por VRS en menores de 2 años y sus familias en la Comunidad Valenciana, a través de cuestionarios en formato PDA/Tablet. Esto permitirá obtener los índices de utilidad medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC).
2. Estimar la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), debida a la enfermedad por VRS en menores de 2 años de la Comunidad Valenciana teniendo en cuenta la perspectiva de género.

3. Evaluar el coste sanitario directo de las infecciones por VRS en menores de 2 años en la Comunidad Valenciana, tanto en atención primaria (AP) como en atención hospitalaria (AH).
4. Evaluar los costes indirectos (ausencias laborales de los padres/tutores y de guardería) de las infecciones por VRS en niños menores de 2 años.
5. Estimación de la prevalencia de la infección por VRS en menores de 2 años de la Comunidad Valenciana.

Hipótesis

La próxima aparición de nuevas vacunas frente al VRS, tanto para la mujer embarazada como para el lactante, hace imprescindible disponer de los elementos que permitan llevar a cabo las evaluaciones económicas. Para ello, se requiere de un estudio exhaustivo de la pérdida de utilidad debida a la enfermedad por VRS en España, la cual esperamos sea alrededor de 12-16 puntos más baja durante la enfermedad.

5.- Metodología:

Diseño: Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional para la estimación de la pérdida de CVRS debido a la infección por VRS, el cálculo de los índices de utilidad y el porcentaje de infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por el VRS.

Población de estudio: niños y niñas menores de 24 meses de edad, atendidos en el Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva o en los centros de salud de Valencia, La Eliana, Xàtiva, y Burriana en la Comunidad Valenciana, y en los centros de salud de Dràssena, Sant Cugat del Vallès, Valldoreix, y un Centro de pediatría privado de Cataluña, durante Octubre 2018-mayo 2019.

Criterios de inclusión: 1) niños y niñas menores de 24 meses de edad atendidos en los centros participantes, 2) sospecha de infección por VRS o de infección del tracto respiratorio inferior: fiebre/febrícula sin foco (temperatura oral o axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ o una temperatura rectal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), con sibilancias u otros signos o síntomas de infección respiratoria de vías bajas, 3) haber pasado ≤ 7 días desde la aparición de los síntomas, 4) consentimiento informado por escrito obtenido de los padres o representante legal del sujeto.

Criterios de exclusión: 1) administración previa de palivizumab 40 días previos, 2) profilaxis con inmunoglobulina intravenosa 30 días previos al diagnóstico, 3) problemas de comprensión o comunicación de los padres/tutores.

Consentimiento informado: Se verificará la elegibilidad de los menores y se explicará la naturaleza del estudio. Después de la explicación del estudio, se presentará el

consentimiento informado por escrito a los padres / representante (s) legal detallando las implicaciones y restricciones del protocolo. Al menos la madre, el padre, o el/la representante legal del menor debe firmar personalmente y fechar el formulario de consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.

Reclutamiento: vigilancia activa durante la temporada epidemiológica (octubre 2018-mayo 2019) en todos los centros participantes.

Recogida de variables: ver Anexo I (Cuaderno de recogida de datos) y Anexo II (Protocolo de actuación).

Diagnóstico de VRS: test de confirmación inmunocromatográfico en muestras nasofaríngeas, cuya sensibilidad (100%) y especificidad (93.8%) han sido contrastadas con PCR.

Cálculo de la utilidad (AVAC/QALY): se valorará la calidad de vida de los niños y niñas, y la repercusión de la enfermedad de los menores en la calidad de vida de las madres/padres/cuidadores, a través de un cuestionario elaborado por el Área de Investigación en Vacunas de Fisabio. Dicho cuestionario se ha elaborado en base a un cuestionario de calidad de vida validado previamente en la evaluación del impacto de la gastroenteritis debida a rotavirus (Diez Domingo *et al.*, 2012). Los datos se ponderarán aplicando los algoritmos matemáticos (Herrero and Villar, 2013), para calcular las utilidades (AVAC). Los cuestionarios se rellenarán los días 0 (cuando se confirma la infección por VRS y se recluta), los días 7 y 14 (evaluación de seguimiento de la enfermedad), y el día 30 (considerado como recuperación completada, que servirá como evaluación basal y como control intrasujeto).

Desarrollo de la aplicación informática: para evitar la falta de adherencia y el elevado coste en personal que requerirían los cuestionarios en papel, estos se enviarán a través de un "link/URL" por correo electrónico/SMS donde se recibirá la versión digital validada (PDA/Tablet) de los cuestionarios junto con una encuesta para valorar el consumo de recursos (ver Anexo "Tarjeta diario"). Los participantes recibirán alertas vía email/SMS los días que deban rellenar los cuestionarios. Los datos obtenidos, se ponderarán de forma directa en un servidor informático y se almacenarán en una base de datos para su posterior tratamiento. El equipo investigador, instruirá a los participantes acerca de los cuestionarios el día 0. Para los escasos participantes que no dispongan de estas tecnologías, seguirá estando disponible la versión en papel. Se solicitará permiso para llamar a los sujetos del estudio por teléfono los días en que se requiera rellenar el cuestionario, como recordatorio.

Seguimiento: a los menores de 2 años que cumplan con los criterios de inclusión y den positivo en la prueba de confirmación del VRS y a sus familiares, se les pasará la

encuesta (informatizada/papel) los días 7, 14 y 30. Aquellos menores que den negativo en la prueba de confirmación del VRS servirán para la estimación de la prevalencia.

Cálculo de costes: el gasto sanitario se obtendrá de la encuesta a través de la App o en papel.

a) Costes directos: se obtendrá el gasto que suponen las infecciones por VRS en 1) Estancias hospitalarias: se recogerán datos de las estancias hospitalarias y en unidades de cuidados intensivos (UCI), así como su duración, 2) Atención en consultas de urgencias: se recogerán datos del número de veces que acuden a urgencias, 3) Atención Primaria (AP): se obtendrán datos de número de consultas atendidas en los centros de atención primaria, 4) Farmacia: se obtendrán datos del gasto farmacéutico asociado a la enfermedad, tanto para el sistema nacional de salud (SNS), como para los pacientes.

b) Costes indirectos: se obtendrán datos de días de trabajo perdidos por los padres/cuidadores, y días de guardería perdidos debido a la enfermedad del menor.

Limitaciones: las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud en lactantes dependen del informe de los padres y pueden verse influidas por el estado de salud de los mismos. Pero, esta metodología, está recomendada por instituciones como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y utilizada en otros para el cálculo de la utilidad en niños menores de 3 años (Brisson et al, The Pediatric Infectious Disease Journal 2010; Marlow et al, Vaccine 2015). Además, las tablas de baremación obtienen los datos de la población general utilizando los mismos cuestionarios para padres/cuidadores, haciendo comparables los resultados.

Por otra parte, dado que disponemos de una prueba rápida de laboratorio con sensibilidad y especificidad no perfectas, en el comienzo y en el final de la estación de VRS puede ser que algunos resultados serán falsos positivos.

Análisis estadístico

a) Tamaño de muestra: se estima que se necesitarían aproximadamente 106 sujetos VRS positivos para detectar una diferencia de medias de utilidad (HUI2) de 0.11 puntos (DE 0.4), considerando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y asumiendo que se trata de una muestra donde los datos no son independientes. Dado que el virus es el causante del 50%-80% de las bronquiolitis necesitaremos reclutar al menos 200 sujetos (100 niñas y 100 niños) para encontrar esta proporción de VRS positivos y poder realizar los análisis correspondientes teniendo en cuenta la perspectiva de género.

b) Estimación de la pérdida de utilidades: la CVRS perdida debido a VRS será evaluada siguiendo el manual de procedimientos asociados con los cuestionarios HUI2 y EQ-5D-5L y los algoritmos estándar para convertir las respuestas en niveles de atributos de salud (Utilidad). La pérdida individual en términos de AVAC para cada paciente se calculará utilizando la siguiente fórmula: $AVAC = (U \cdot d) / 365$, donde “U” es utilidad perdida y “d” son días de duración de la enfermedad. Se estimará la diferencia media de utilidades entre el valor obtenido el día 0 (cuando se presentó enfermo en uno de los centros participantes), hasta el nivel basal (entendido como el valor obtenido tras recuperación total 30 días tras la infección). También se estudiará la pérdida de calidad de vida en los siguientes escenarios: a) menores infectados por el VRS que acuden a los servicios de atención primaria y no requieren hospitalización, b) menores infectados por el VRS que acuden a las unidades de urgencias del hospital y no requieren hospitalización, c) menores infectados por el VRS que acuden a las unidades de urgencias del hospital requiriendo hospitalización, d) menores infectados por el VRS que acuden a las unidades de urgencias del hospital y acceden a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

c) Estimación de costes: el coste neto de la infección por VRS para el SNS en nuestra población de estudio, se obtendrá de la suma de los costes en atención hospitalaria (AH) y atención primaria (AP) obtenidos en nuestro estudio prospectivo, así como del gasto farmacéutico requerido por la enfermedad.

d) Estimación de la prevalencia: se llevará a cabo una estimación teniendo en cuenta la heterogeneidad entre reclutadores.

Todos los análisis tendrán en cuenta la perspectiva de género para evitar posibles sesgos en los futuros análisis coste-utilidad, estratificando por sexo el análisis.

Consideraciones éticas: el estudio se llevará a cabo en conformidad con las Guías de buenas prácticas epidemiológicas, los principios reguladores de la Declaración de Helsinki y la Ley oficial de protección de datos 15/99. El estudio será sometido a la aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm). Los datos del estudio serán siempre codificados y se ingresarán en una base de datos electrónica protegida con contraseña. Los participantes serán identificados por un número específico de participante en el estudio. Todos los documentos se almacenarán de forma segura y sólo serán accesibles para el personal del estudio y el personal autorizado del Área de Investigación en Vacunas (AIV) de FISABIO. Los datos serán recogidos y conservados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del AIV-FISABIO para el tratamiento de datos personales y confidenciales. El equipo del estudio será responsable de la recopilación de datos, registro y control de calidad. Los documentos de estudio (papel) serán enviados a FISABIO para la entrada y

Concepto	Costes
Envíos y costes de tarjetas diario y cuestionarios en papel	250,00 €
Desarrollo de la App informática	3.050,00 €
RSV Respi-Strip test (500 test a 8,5625 euros/test)	4.281,25 €
Licencias de cuestionarios HUI2 and EQ-5D-5L PDA/Tablet/Paper version (adaptados al español) así como el manual de algoritmos para la conversión de resultados.	2.600,00 €
Torundas de algodón para toma de muestras nasofaríngeas (1,26 euros/unidad)	630,00 €
Subtotal	10.811,25 €
Partida de Viajes y Dietas	
1 Publicaciones en revistas Open Access (2000 euros)	2.000,00 €
Asistencia a congresos (3pax)	
Inscripción	1.500,00 €
Desplazamiento	800,00 €
Alojamiento	800,00 €
Subtotal	5.100,00 €
Total	15.911,25 €

Anexo I: Cuaderno de recogida de datos por parte del médico

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**Datos de identificación del investigador**

- Centro:
- Nombre del investigador:

Datos de identificación del paciente

- Fecha (dd/mm/yyyy):
- Nº de Sujeto:
- Nº de días desde la aparición de los síntomas:
- Fecha de nacimiento (dd/mm/yyyy):
- Sexo (M/F):
- Nº hermanos:
- Posición que ocupa entre sus hermanos (ordinal: primero,...):
- Prematuridad: No / Sí (edad gestacional (semanas):)
- Lactancia materna (No/Sí: nº meses()):
- Guardería (No/Sí):
- En caso de fumar: Nº cigarrillos/día padre (). Nº cigarrillos/día madre () Nº cigarrillos/día cuidador ().
- Nivel de estudios:
 - Madre: sin estudios (), estudios de primaria (), graduado escolar (), técnico (), estudios superiores (), estudios de postgrado ().
 - Padre: sin estudios (), estudios de primaria (), graduado escolar (), técnico (), estudios superiores (), estudios de postgrado ().
- Estado laboral: Activo, desempleado, inactivo*.
- Correo electrónico:
- Teléfonos:
- Responsable de rellenar los cuestionarios (madre/padre/tutor).
- Código postal:

(*) Las personas inactivas son personas jubiladas, personas que no pueden trabajar por estar incapacitadas de forma permanente o personas que no trabajan por dedicarse a otras tareas no remuneradas como el cuidado del hogar, cuidado de parientes enfermos, etc.

Elegibilidad

- ¿Cumple los criterios de inclusión?: (SI/NO NA)
- ¿Ha firmado el Consentimiento Informado?: (SI/NO NA)
- Fecha de inicio de los síntomas

Examen físico

- Estado general (bueno, irritabilidad, letargia):
- Cianosis (Sí/No):
- Temperatura axilar (XX,X °C):
- Score de Wood-Downes modificado:
 - Saturación de oxígeno (aire XX):
 - Frecuencia respiratoria (Nº respiraciones por minuto):
 - Sibilancias espiratorias (leves/toda la espiración/inspiratorias y espiratorias audibles sin fonendo).
 - Musculatura accesoria (Ninguna, subcostal o intercostal leve/Intercostal moderada y suprasternal/Intensa, bamboleo, aleteo)
 - Frecuencia cardíaca (No disponible/pulsaciones/min ())

Comorbilidades

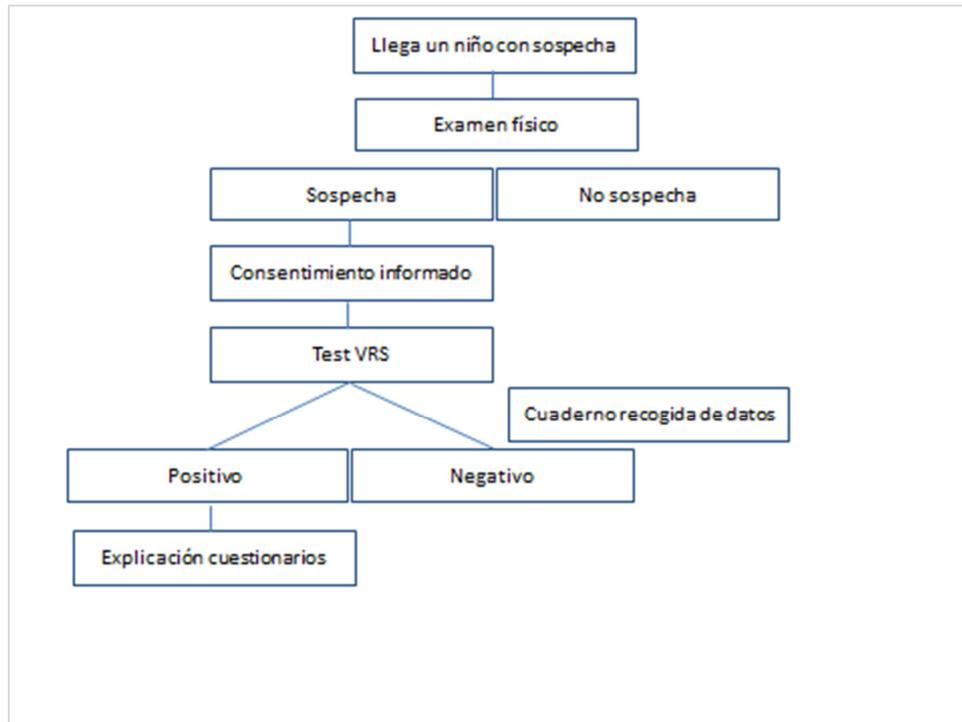
- Historia de hiperreactividad bronquial: No/Sí / desconocido
- Antecedentes de neumonía: No/Sí/ desconocido
- Antecedentes de bronquiolitis: No/Sí/desconocido
- Otros antecedentes de patología respiratoria reseñables: No/Sí (cuáles)/ desconocido
- Otros antecedentes no respiratorios de interés (patología cardíaca, neuromuscular, inmunodeficiencias): No/ Sí (cuáles)/ desconocido

Historia de vacunación:

Indicar si falta alguna de las siguientes vacunas:

- Difteria, tétanos, tosferina (Sí/No)
- Haemofilus influenza b
- Neumococo
- Gripe
- Rotavirus
- Meningococo B

Anexo II: Protocolo de actuación por parte de los médicos



Diez Domingo, J., Patrzalek, M., Cantarutti, L., Arnould, B., Meunier, J., Soriano-Gabarro, M., Meyer, N., Pircon, J. Y. & Holl, K. (2012). The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents' quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr* **12**, 58.

Herrero, C. & Villar, A. (2013). On the Comparison of Group Performance with Categorical Data. *Plos One* **8**.