

## **CONSENSO SOBRE EL USO DE PALIVIZUMAB EN LACTANTES CARDIÓPATAS**

### *CONTEXTO NACIONAL*

. Como se informa en el Boletín Epidemiológico Nacional, el virus sincitial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuentemente implicado en la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en la población pediátrica. En Colombia durante el año 2015, el 52,1% de las muestras analizadas fueron positivas para éste virus, según el informe del Instituto Nacional de Salud. (1)

. Durante las épocas pico de IRAG, los pacientes de alto riesgo como: recién nacidos prematuros y lactantes menores con cardiopatías congénitas o miocardiopatías hemodinámicamente significativas y/o con hipertensión pulmonar; tienen mayor riesgo de requerir manejo intrahospitalario, ingresar a unidad de cuidado intensivo o requerir oxigenoterapia prolongada.

. La Academia Americana de Pediatría recomienda el uso de Palivizumab en los pacientes de alto riesgo de IRAG por VSR desde 1998 y en su última actualización publicada en agosto del 2014, reafirma la conveniencia de administrar Palivizumab en los lactantes menores de 12 meses, con cardiopatía hemodinámicamente significativa, definida como la que requiere uso de medicamentos para controlar los signos de falla cardiaca y que requerirán manejo quirúrgico temprano y/o lactantes con hipertensión pulmonar moderada o severa. (2)

. Dado que en nuestro país no existe un consenso al respecto y el uso de Palivizumab se hace de acuerdo al criterio individual del médico tratante, se conformó un grupo de trabajo constituido por especialistas en cardiología pediátrica y neonatología de instituciones reconocidas del país y se plantearon 2 preguntas con la finalidad de llegar a una recomendación, basada en la evidencia disponible, sobre la inmunoprofilaxis con Palivizumab en los pacientes con cardiopatías congénitas

Las preguntas planteadas fueron:

### **Pregunta 1**

*¿En lactantes menores, con cardiopatía hemodinámicamente significativa, la administración profiláctica de Palivizumab, comparado con no administrarla, es efectiva para disminuir la severidad de la infección por virus sincitial respiratorio?*

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed y Embase con los términos Mesh ("Congenit Heart Dis"[Journal] OR ("congenital"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "congenital heart disease"[All Fields]) AND ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields]) OR "synagis" "[All Fields]).

Esta búsqueda mostró 128 estudios, posteriormente se procedió a la lectura de cada resumen y finalmente considerar cada uno de aquellos estudios que pudiesen ser útiles para contestar la pregunta.

Para esta pregunta en específico, se encontraron 2 revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis (3,4) pero la información en la cual se basaron para evaluar la eficacia del Palivizumab, en ambos metaanálisis, es sobre un solo estudio, por lo que se procedió a la lectura del estudio primario.

El estudio de Feltes y cols. publicado en el 2003 (5) es un estudio multicéntrico (76 centros en los Estados Unidos, Canadá, Francia, Polonia, Suecia, Alemania y el Reino Unido) aleatorizado, doble ciego que se realizó en 1287 niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa en pacientes menores de 24 meses. Los niños recibieron Palivizumab (15 mg/Kg/dosis) o placebo, en intervalos de 30 días, un total de 5 dosis durante la estación de virus sincitial respiratorio. El desenlace primario era la tasa de hospitalización, la cual fue de 5.3 % en el grupo que recibió la terapia comparado con 9.7% en el grupo placebo ( $p= 0.003$ ) con una reducción del riesgo del 45% (IC al 95% 18 - 63%). En los pacientes que se hospitalizaron, el tiempo de la terapia con oxígeno igualmente fue menor en el grupo que recibió la profilaxis (27.9 vs. 101.5 días totales/100 niños.  $p=0.014$ ). No hubo diferencias significativas en la necesidad de UCI (2.0 vs. 3.7 %) ni de ventilación mecánica (1.3 vs. 2.2%). El reporte de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

## **Pregunta 2**

*En caso de estar indicado el uso de Palivizumab en el lactante menor con cardiopatía hemodinámicamente significativa, ¿cuál es la mejor estrategia para su administración (grupo etario, número de dosis y período del año) para disminuir la frecuencia y la severidad de las infecciones respiratorias por VRS?*

Se utilizó la misma estrategia de búsqueda empleada para la pregunta anterior y se revisó cada uno de los resúmenes para seleccionar los estudios que pudiesen ser útiles para responder la pregunta. No se encontró ningún experimento clínico que comparara las diferentes estrategias de administración de Palivizumab y del cual se pudiese originar la recomendación, por lo tanto se procedió a buscar estudios de tipo observacional que pudieran ser útiles. Se revisaron 7 artículos de los cuales, luego de la revisión completa del mismo, se excluyeron 5 (6,7,8,9,10) ya que la información suministrada no era útil para responder la pregunta. Se muestran los resultados de los 2 estudios restantes.

Medrano López (12) en el 2010 publica un estudio prospectivo en 57 hospitales en España en donde siguió a 2613 pacientes, menores de 24 meses y con cardiopatía hemodinámicamente significativa, durante 7 meses cada año y por 4 años consecutivos. En el análisis multivariado realizado entre los factores de riesgo para hospitalización debido a una infección respiratoria aguda por VSR, encontraron, entre otros, que aquellos lactantes que recibieron un esquema de profilaxis con Palivizumab incompleto (definido como un número de dosis menor

al número de meses en que se encuentra el pico de VSR) tiene un riesgo de 2.48 (IC al 95% 1.45 – 4.26) de hospitalización y que el tener una edad mayor de 12 meses se presenta como un factor protector para el mismo desenlace con un riesgo relativo indirecto de 0.18 (IC al 95% 0.07 – 0.52).

Krilov y cols. (11) evaluaron en un estudio retrospectivo durante 6 años, la asociación entre una profilaxis parcial con Palivizumab y el riesgo de hospitalización por VSR en pacientes de alto riesgo. De los 8443 pacientes estudiados, en 1242 el factor de riesgo era la presencia de una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. En este grupo, estar expuesto a una profilaxis incompleta, definida como menos de 5 dosis durante el pico de VSR o un intervalo mayor de 35 días entre dosis, se asocia con un riesgo mayor de hospitalización durante la epidemia (OR 1.55 IC al 95% 1.29 – 1.86).

No existen estudios que comparen directamente el esquema ideal para la aplicación del Palivizumab, ya que todos consideran que deben usarse al menos 5 dosis, que es el tiempo que dura la epidemia de VSR y también basados en la información suministrada en el estudio inicial de eficacia de Feltes (5), en donde se suministró ese número de dosis. De la misma manera, revisando la evidencia disponible en estudios observacionales se sabe que el período de mayor vulnerabilidad y por lo tanto de mayor riesgo de hospitalización son los primeros 6 meses de vida.

Es por esto que, aunque la calidad de la evidencia pueda ser baja ya que proviene de estudios observacionales, el experimento clínico de efectividad apoyaría su utilización; por tal razón, el grupo de trabajo consideró hacer una recomendación fuerte a favor de la intervención, considerando los factores de riesgo asociados que presentan los pacientes con cardiopatía en nuestro país y a la gran vulnerabilidad del niño cardiópata, en quien además el sistema de salud debe invertir cuantiosos recursos durante la hospitalización o cirugía, cuando es el caso. También se consideró que se necesitan programas de vigilancia epidemiológica para conocer los picos reales del VSR en cada región.

## **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN**

Para la evaluación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación se utilizó la metodología propuesta por el grupo GRADE (13) y para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (ver tablas 1 y 2).

TABLA 1



**Uso de Palivizumab comparado con No usarlo en Lactantes con Cardiopatía Hemodinámica Significativa**

**Patient or population:** Lactantes con cardiopatía hemodinámica significativa

**Settings:**

**Intervention:** Palivizumab

**Comparison:** No usarlo

Outcomes	Illustrative comparative risks <sup>*</sup> (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk No usarlo	Corresponding risk Palivizumab			
Hospitalización	<u>Study population</u>		RR 0.55 (0.37 to 0.82) (1 study)	1287 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high <sup>1</sup>
	10 per 100	5 per 100 (4 to 8)			
	<u>Moderate</u>				

<sup>\*</sup>The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. TI

CONSENSFINAL2015 - Microsoft Word

Herramientas de tabla

Archivo Inicio Insertar Diseño de página Referencias Correspondencia Revisar Vista Complementos Diseño Presentación

Arial 9

Portapapeles Pegar Copiar Copiar formato Fuente Párrafo Estilos

**TABLA 2**

**Esquema completo de Palivizumab comparado con esquema incompleto en lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa**

**Patient or population:** Lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa  
**Settings:**  
**Intervention:** Esquema completo de Palivizumab  
**Comparison:** Esquema incompleto de Palivizumab

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Esquema incompleto	Esquema completo de palivizumab				
Hospitalización	<u>Study population</u> 116 per 1000	57 per 1000 (51 to 66)	OR 0.46 (0.41 to 0.54)	11056 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ low <sup>1,2</sup>	
	<b>Moderate</b>					

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> No hay información completa para obtener datos primarios  
<sup>2</sup> Los estudios dicen que en menos dosis hay mas falla terapeutica

Página: 4 de 7 Palabras: 2.110 Español (Colombia)

En base a lo presentado, las recomendaciones del Grupo de Trabajo son:

1. Se recomienda el uso de Palivizumab (15mg/kg/ dosis, por vía intramuscular) en lactantes menores de 12 meses de edad que sean portadores de cardiopatía estructural o funcional hemodinámicamente significativa (que requiera el uso de medicamentos para controlar los signos de falla cardiaca y/o que requieran manejo quirúrgico temprano) y/o que tengan hipertensión pulmonar moderada o severa, para disminuir el riesgo de hospitalización causada por la infección por VSR.

**Nivel de evidencia:** Alto

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor de la intervención

2. Se sugiere administrar la inmunoprofilaxis con Palivizumab, durante los primeros 6 meses de edad, cuando el riesgo de hospitalización es mayor. Idealmente durante la hospitalización inicial para estudio o en el momento en

que empieza el pico epidémico de VSR. Se sugiere administrar con intervalos de 30 días, hasta un máximo de 5 dosis.

**Nivel de evidencia:** Baja

**Fuerza de la recomendación:** Fuerte a favor de la intervención

### **Recomendación de buena práctica**

Puesto que nuestro país se encuentra en la zona tropical y no tenemos una estacionalidad bien definida, se sugiere que en cada región geográfica del país, los especialistas encargados del cuidado la población de niños cardiopatas, conozcan las características climáticas propias de la zona, para que así puedan establecer el esquema de administración de Palivizumab, en los meses que correspondan a la época de lluvias que habitualmente se asocia con el pico de IRAG.

En términos generales, las ciudades ubicadas en la zona andina suelen presentar un pico en cada semestre; el primero de marzo a junio y el segundo de octubre a diciembre. En la región caribe usualmente es de mayo a octubre. En la región oriental la época de lluvias se extiende de abril a noviembre. En la región pacífica y la Orinoquía durante todo el año hay precipitaciones.

### **GRUPO DE TRABAJO DEL CONSENSO**

**Cardiología Pediátrica:** Dra. Ilse Salas – Cartagena

Dra. Sandra Florez – Cúcuta

Dra. Lina Caicedo – Bogotá

Dra. Claudia Stapper – Bogotá

Dr. Jaime Franco – Bogotá

Dr. Carlos Saldarriaga – Bogotá

**Neonatología:** Dra. Gloria Troncoso – Bogotá

Dr. José María Solano – Bogotá

**Epidemiología-Neonatología:** Dr. Alejandro Colmenares – Bogotá

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. [www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico); año 2015, semana 43
2. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee.

Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug; 134(2):415-20.

3. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4:CD006602
4. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Sep; 12(5):580-8.
5. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, 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.
6. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Zararsiz G, Sunkak S, Uzum K. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Oct; 50(10):1025-32
7. Chang RK, Chen AY. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2010 Jan;31(1):90-5.
8. Alexander PM, Eastaugh L, Royle J, Daley AJ, Shekerdemian LS, Penny DJ. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *J Paediatr Child Health*. 2012 May;48(5):395-401.
9. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2004 Oct; 89(10):961-5.
10. Butt M, Symington A, Janes M, Steele S, Elliott L, Chant-Gambacort C, Mondal T, Paes B. Respiratory syncytial virus prophylaxis in children with cardiac disease: a retrospective single-centre study. *Cardiol Young*. 2014 Apr;24(2):337-43.
11. Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB, Smith DM, Wade SW, Mahadevia PJ. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr*. 2014 Oct 13;14:261.
12. Medrano López C, García-Guereta L, CIVIC Study Group. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1077.
13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 April;64(4):383-94.

