

informe

Inmunoprofilaxis de infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) con Palivizumab

Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)

AUTORES
Leire Leache
Luis Carlos Saiz
Juan Erviti

2020

VOL. 1 – NÚM. 1

Fecha del documento: 16 de noviembre de 2018

índice

introducción

Objetivo de la revisión

Pregunta de investigación

Método de revisión

Estrategia de búsqueda

Evaluación de la calidad

Resultados de la revisión

Prematuros ≤ 35 semanas de gestación, niños con diagnóstico de displasia broncopulmonar, niños con diagnóstico de cardiopatía congénita

Niños con fibrosis quística

Niños con malformación congénita de la vía aérea

Niños con síndrome de Down

Niños con enfermedad neurológica grave

Estudios excluidos

Conclusiones

Propuesta Grupo MAPAC

Referencias

Inmunoprofilaxis de infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) con Palivizumab

INFORME
EPIDEMIOLÓGICO
SEMANAL DEL
INSTITUTO DE
SALUD PÚBLICA
Y LABORAL DE
NAVARRA



INTRODUCCIÓN

Infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS)

El virus respiratorio sincitial (VRS) es uno de los principales patógenos virales implicados en infecciones respiratorias agudas en niños (Andabaka 2013). Según datos disponibles, a la edad de 2 años la mayoría de niños habrían presentado al menos un episodio de infección por VRS (Andabaka 2013, Dunfield 2007). Ciertos niños con ciertos factores de riesgo como nacimiento prematuro, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, entre otros, presentan un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad debido a infección por VSR (Dunfield 2007).

El VRS inicialmente se manifiesta en niños como una infección del tracto respiratorio superior. Generalmente, este cuadro progresa a infección del tracto respiratorio inferior en aproximadamente un

20-30% de los niños, presentando diferentes grados de severidad pudiendo desembocar en fallo respiratorio grave (Andabaka 2013). La bronquiolitis habitualmente se desarrolla tras 1-3 días de síntomas de resfriado común (congestión nasal, tos leve, fiebre, reducción del apetito, etc.). A medida que la infección progresa y se afecta la vía respiratoria se ponen de manifiesto otros síntomas como aumento del ritmo respiratorio, sibilancias, tos persistente y dificultad para la ingesta, que puede resultar en deshidratación. Mientras que la mayoría de los casos de infección por VRS no son graves, en los casos más severos se puede comprometer la oxigenación, pudiendo desencadenar fallo respiratorio agudo que requiere ventilación mecánica e ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Aproximadamente un 3% de los niños con infección por VRS requieren hospitalización. El VRS constituye una de las causas virales de muerte más significativas en niños por debajo de 5 años, especialmente en aquellos menores de un año (Andabaka 2013).

SIGLAS Y ACRÓNIMOS **AORN** ASSOCIATION OF PERIOPERATIVE REGISTERED NURSES. **AST** ASSOCIATION OF SURGICAL TECHNOLOGISTS. **CADTH** CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **CDC** CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **IC95%** INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%. **OR** ODDS RATIO. **RR** RIESGO RELATIVO. **SNS-O** SERVICIO NAVARRO DE SALUD-OSASUNBIDEA. **NICE** THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **OMS** ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **UFC** UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS.

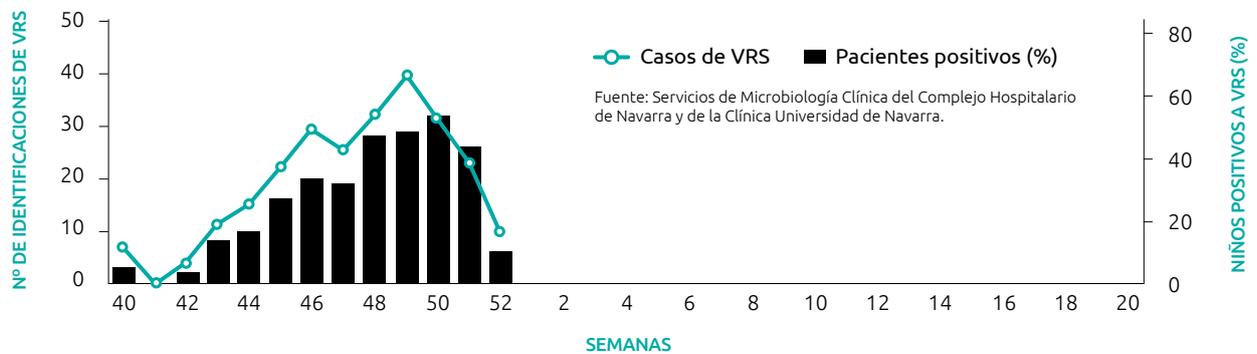
Incidencia semanal de síndromes gripales, actividad de los médicos centinela y vigilancia virológica.

Semana	Navarra Tasa por 100.000	Red centinela de la gripe en Navarra							Ingresos en hospital	Otros agentes	España Tasa por 100.000
		Casos	Frotis procesados	Confirmados para gripe	Gripe AH1N1	Gripe AH3	Gripe B				
40	3,0	4	2	0	-	-	-	-	VRS, Rh, Ad, PI	4,3	
41	3,8	6	0	0	-	-	-	-	Rh, Ad, En, PI	4,1	
42	6,4	13	5	0	-	-	-	-	VRS, Rh, Ad, Bo, PI	6,6	
43	5,0	13	9	0	-	-	-	B	VRS, Rh, Ad, Bo, PI	8,3	
44	4,3	8	4	0	-	-	-	-	VRS, Rh, Ad, Bo, PI	8,5	
45	6,1	16	10	0	-	-	-	-	VRS, Rh, Ad, Bo, PI	17,0	
46	10,6	21	11	1 (9%)	-	-	1	B	VRS, Rh, Ad, Bo, PI	18,5	
47	10,2	10	3	0	-	-	-	-	VRS, Rh, Co, Bo	25,0	
48	12,6	21	7	1 (14%)	-	-	1	-	VRS, Rh, Ad, Bo, En	32,9	
49	8,0	7	1	0	-	-	-	B	VRS, Rh, Ad, Bo, En	31,1	
50	28,9	40	13	6 (46%)	1	1	4	B, AH3	VRS, Rh, Ad, Bo, En	70,7	
51	66,07	78	35	19 (54%)	-	1	18	B	VRS, Rh, Bo, Mp	119,2	
52	181,41	193	30	18 (60%)	2	2	14	B, AH3	VRS, Rh, Mp		

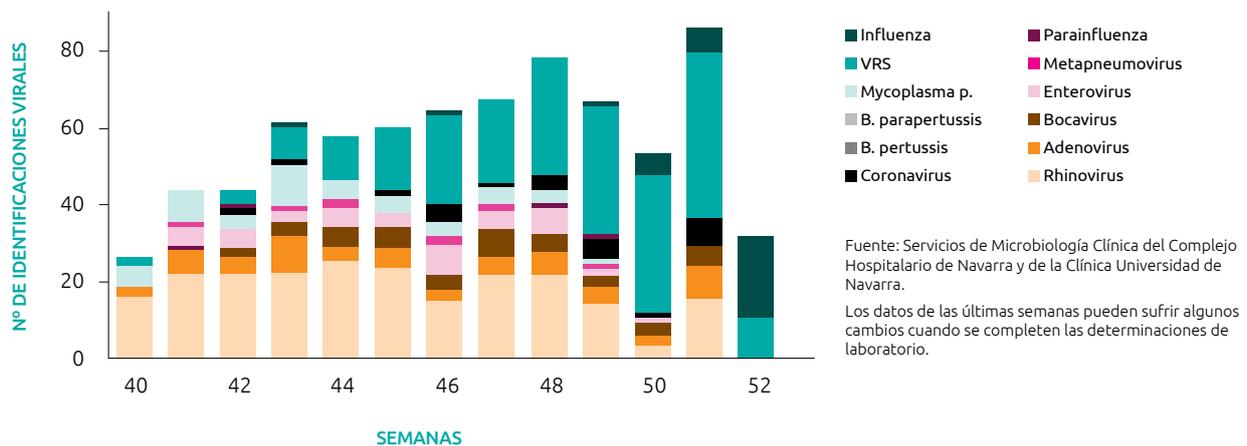
Ad Adenovirus. PI Virus parainfluenza. Bo Bocavirus. Rh Rhinovirus. Mp Metapneumovirus. Co Coronavirus. En Enterovirus. VRS Virus respiratorio sincital.

La tasa de Navarra incluye todos los casos notificados en la red pública de Atención Primaria. La red de médicos centinela realiza la vigilancia epidemiológica y virológica y cubre el 18% de la población. Los datos de las últimas semanas pueden sufrir algunos cambios cuando se completan las determinaciones de laboratorio.

Casos de virus respiratorio sincital en niños menores de 15 años (2017 - 2018).



Detecciones de patógenos respiratorios en pacientes hospitalarios (2017 - 2018).



Datos sobre VRS en pediatría proporcionados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra

Número de casos de VRS confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los hospitales del SNS-O en niños menores de 5 años (incluye solo PCR en pacientes atendidos en urgencias y/o ingresados):

Temporada	Nº casos
2015-2016	209
2016-2017	283
2017-2018	240

En la temporada 2017-2018, de los 240 casos registrados, 138 (57,5%) ingresaron en planta, de los cuáles 15 pasaron por la UCI pediátrica.

Palivizumab

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del VRS. Está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95%) y murino (5%). Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos, A y B, del VRS (ficha técnica Synagis®). Obtuvo la autorización de comercialización por la Agencia Europea del Medicamento mediante procedimiento centralizado en 1999 (EMA) y un año después fue comercializado en

España bajo el nombre comercial Synagis® (Bot plus). Tiene la calificación de medicamento de Uso Hospitalario.

La indicación actualmente autorizada en ficha técnica para Synagis® es la siguiente: prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincital (VRS) en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS:

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS.
- Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso, administrada por vía intramuscular una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS. La mayoría de la experiencia clínica, incluyendo los ensayos clínicos en fase III, se ha obtenido administrando 5 inyecciones durante una estación. El beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido (ficha técnica Synagis®).

El coste aproximado (PVL+IVA) de un vial de 50 mg asciende a 532 €; y el de 100 mg a 884 €.

Datos de consumo y coste de Synagis® facilitados por el departamento de Contabilidad Analítica del SNS-O.

Año	Nº total pacientes	Nº total dosis	Dosis/paciente	Coste total (€)	Coste/paciente (€)
2014	27	75	2,8	60.484	2.240
2015	99	278	2,8	147.123	1.486
2016	117	236	2,0	154.861	1.324
2017	239	777	3,3	423.530	1.772



OBJETIVO DE LA REVISIÓN

El objeto de esta revisión es analizar la efectividad y seguridad de la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

P (población)

Población incluida en el protocolo de consenso de inmunoprofilaxis con palivizumab del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) (Anexo I):

Pretérminos menores de 35 semanas de edad gestacional según los siguientes supuestos:

- Pretérminos <28 semanas de gestación menores ≤12 meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma.
- Pretérminos entre las 29 y 31 semanas de gestación ≤6 meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma.
- Niños prematuros nacidos entre las 32 y 34 semanas de gestación y ≤6 meses al comienzo de la estación VRS o aquellos nacidos durante la estación VRS:
 - » Que tengan 2 factores de riesgo mayores:
 - Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la temporada VRS.
 - Tener al menos un hermano en edad escolar (<14 años) o de guardería o acudir a la misma.
 - » O cuando existan 1 factor mayor y 2 factores menores:
 - Antecedente de tabaquismo materno durante la gestación.
 - Sexo varón.

Niños con displasia broncopulmonar durante los 12 primeros meses de vida prolongando la profilaxis hasta los 2 años en el caso de que hayan requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 12 meses anteriores al inicio de la estación del VRS.

Niños menores de 2 años con cardiopatía crónica según los siguientes supuestos:

- Cardiopatía hemodinámicamente significativa (CHD) en temporada VRS:
 - » CHD no corregida.
 - » CHD compleja parcialmente corregida (intervención paliativa) con afectación hemodinámica.
 - » CHD corregida con lesiones residuales que provoquen afectación hemodinámica.
 - » CHD corregida con complicaciones pulmonares severas y/o que hayan requerido ventilación mecánica prolongada.
 - » CHD corregida sin lesiones residuales pero con afectación hemodinámica en el posoperatorio inmediato (1º mes tras la intervención).
- Menores de 2 años con:
 - » Hipertensión pulmonar (primaria o secundaria, moderada o severa).
 - » Miocardiopatías que requieren tratamiento.
 - » Arritmias severas, con afectación hemodinámica actual o previa que precisó tratamiento crónico.
 - » Niños en lista de espera de trasplante cardiaco o tras trasplante cardiaco.
- Niños con factores de riesgo asociado:
 - » Menores de 12 meses con delección 22q11.2 (Sd CATCH-22).
 - » Menores de 24 meses con Sd Down, otras trisomías o inmunodeficiencia con:
 - 1. CHD operada con o sin lesión residual y sin afectación hemodinámica (ej. Cleft mitral o insuficiencia leve).
 - 2. CHD leve no operada y sin afectación hemodinámica (ej: ductus arterioso silente, shunt interauricular pequeño, shunt restrictivo interventricular).
- Niños menores de un año con malformación congénita de la vía aérea.
- Niños menores de dos años con Síndrome de Down.



- Niños menores de tres años con enfermedad neurológica grave que incluye:
 - » Patologías neuromusculares y PCI (trastorno motor grave)
 - Atrofia Muscular Espinal (AME1 y AME2)
 - Miopatías congénitas con afectación muscular
 - Distrofia muscular congénita
 - Miastenias congénitas
 - Distrofia miotónica congénita (ej: enfermedad de Steinert)
 - » Otras patologías que cursan con hipotonía marcada
 - Alteraciones cromosómicas con hipotonía (ej: Prader Willi)
 - Encefalopatías estáticas que cursen con hipotonía muscular
 - Enfermedades metabólicas de tipo neuronal (ej: Enfermedad de Pompe)
- Niños con inmunodeficiencia primaria o adquirida (tratamiento inmunosupresor hasta los 2 años de vida)

I (intervención):

Inmunoprofilaxis con palivizumab.

C (comparación):

No inmunoprofilaxis.

O (outcomes): sugeridas por el Servicio de Pediatría

Principal

Hospitalización por VRS (se podría considerar también: evitar ingreso en UCI pediátrica, evitar oxigenoterapia bajo flujo, evitar oxigenoterapia alto flujo, evitar ventilación no invasiva, evitar intubación y ventilación mecánica).

Secundarias

Infección respiratoria por VRS que requiere atención en urgencias. Sibilancias a largo plazo. Eventos adversos.

MÉTODO DE REVISIÓN

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica actualizada a Octubre de 2018 sobre inmunoprofilaxis con palivizumab en MedLine, TripDatabase y The Cochrane Library, repositorios de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform-ICTRP, EU Clinical Trials Register, registro español de estudios clínicos).

Posteriormente la búsqueda fue ampliada a bases de datos de agencias reguladoras (AEMPS, EMA, FDA), guías de práctica clínica, publicaciones de la International Society of Drug Bulletins, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y posicionamientos de sociedades científicas. La búsqueda de documentos se limitó a los idiomas español, francés e inglés.

Para evaluar la efectividad y seguridad de la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis, se priorizó la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas que analizaban dicha comparación.

En caso de no disponer de los mismos, se analizaron estudios observacionales.

Evaluación de la calidad

El riesgo de sesgo de los estudios se analizó a través de la herramienta de la colaboración Cochrane para analizar el riesgo de sesgo descrito en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011), considerando los siguientes dominios: generación de la secuencia, ocultación de la secuencia de asignación, cegamiento de los participantes y personal, cegamiento de los evaluadores, datos de desenlace incompletos, notificación selectiva de los desenlaces y otras amenazas potenciales a la validez. Se estableció el riesgo de sesgo para cada uno de los dominios de cada ensayo como: "bajo", "alto", "incierto" riesgo de sesgo.

Para cada una de las variables de resultado se evaluó la calidad de la evidencia según GRADE.



RESULTADOS DE LA REVISIÓN

Prematuros ≤ 35 semanas de gestación, niños con diagnóstico de displasia broncopulmonar, niños con diagnóstico de cardiopatía congénita

Evidencia proveniente de ensayos clínicos

Una revisión Cochrane publicada en 2013 (Andabaka 2013) analiza la efectividad y seguridad de la inmunoprofilaxis con palivizumab en la reducción del riesgo de complicaciones (hospitalizaciones debido a infección por VRS) en niños de alto riesgo.

Se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban palivizumab frente a placebo, que incluían un total de 2.831 sujetos.

Resumen de los estudios incluidos en la revisión Cochrane:

- *The IMPact RSV Study* es un estudio pivotal de fase III, multicéntrico (119 centros de EEUU, 11 centros europeos y 9 centros de Canadá), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo invierno de 1996-1997. Los sujetos incluidos eran: 1) prematuros ≤ 35 semanas de gestación y que tenían ≤ 6 meses de edad en el momento de inclusión en el estudio; 2) niños ≤ 24 meses con diagnóstico de displasia broncopulmonar que requirieron tratamiento (p.ej: oxígeno, corticoides, broncodilatadores o diuréticos) dentro de los 6 meses previos a la inclusión en el estudio. Se excluyeron entre otros los niños con infección por VRS activa o reciente y niños con cardiopatía congénita, excepto aquellos con ductus arteriosus patente o anomalía septal no complicada y hemodinámicamente no relevante. Los sujetos recibieron 5 dosis de palivizumab intramuscular a dosis de 15 mg/kg/mes o placebo y se siguieron durante 150 días desde la aleatorización o 30 días tras la última dosis administrada. Se aleatorizaron 1502 niños, 500 en el grupo placebo y 1002 en el grupo de palivizumab (IMPact-RSV Study Group 1998).
- El estudio de Feltes et al. es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo durante 4 estaciones consecutivas de VRS (1998-2002). Se incluyeron niños ≤ 24 meses en el momento de la aleatorización que presentaban cardiopatía congénita significativa hemodinámicamente no intervenida y corregida parcialmente. Se excluyeron entre otros aquellos con situación cardiaca y respiratoria inestable, infección por VRS, anomalías no complicadas atriales o del septo ventricular, o aquellos con ductus arteriosus patente. Los sujetos recibieron palivizumab 15 mg/kg intramuscular cada 30 días por un total de 5 dosis o placebo. Se siguieron durante 150 días desde la aleatorización o 30 días tras la última dosis administrada. Se incluyeron 1287 niños, 639 en el brazo de palivizumab y 648 en el brazo de placebo (Feltes 2003).
- El estudio de Subramanian et al. es un estudio precomercialización multicéntrico fase I/II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de dosis incremental durante la estación de VRS de 1995-1996. Se incluyeron: 1) prematuros de ≤ 35 semanas de gestación y que tenían ≤ 6 meses de edad; o 2) niños de ≤ 24 meses de edad con displasia broncopulmonar. Se excluyeron aquellos con infección por VRS, entre otros. Se administró palivizumab a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg cada 30 días por un total de 5 dosis o placebo. En el análisis realizado en la revisión Cochrane sólo se incluyeron los datos correspondientes a la dosis de 15 mg/kg. Se aleatorizaron un total de 62 sujetos, de los cuáles 20 recibieron placebo y 22 recibieron palivizumab 15 mg/kg (Subramanian 1998).

Los 3 ensayos clínicos tuvieron vinculación con la empresa propietaria de la comercialización de Synagis® en EEUU (Medimmune). Varios de los autores del estudio "The IMPact RSV Study" eran empleados de Medimmune y otros empleados de la compañía contribuyeron al estudio y dieron apoyo en la preparación del manuscrito. El estudio de Feltes et al. fue financiado por Medimmune, y varios empleados de la compañía contribuyeron al estudio, también dando apoyo en la preparación del manuscrito. Varios autores del estudio de Subramanian et al. eran empleados de Medimmune.

Analizando los resultados de los 3 ensayos clínicos en conjunto, palivizumab estuvo asociado a una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por VRS [RR 0,49 IC95% (0,37-



0,64); RAR: 0,05 IC95% (0,03, 0,07), 2.831 sujetos, 3 estudios] y de las admisiones a UCI [RR 0,50 IC95% (0,30-0,81); RAR: 0,02 IC95% (0,01, 0,03), 2.789 sujetos, 2 estudios] en comparación con placebo. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa [RR 0,69, IC95% (0,42-1,15); RAR: 0,01 IC95% (0,00, 0,02), 2.831 sujetos, 3 estudios] ni en la ventilación mecánica para la infección por VRS [RR 1,1, IC95% (0,2-6,09); RAR: 0,00 IC95% (0,00, 0,01), 2.789, 2 estudios]. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de palivizumab en el número de niños con al menos un evento adverso grave [RR 0,88, IC95% (0,8-0,96); RAR: 0,08 IC95% (0,02, 0,13), 1.287 sujetos, 1 estudio].

En cuanto a datos de seguridad, los eventos adversos más frecuentes registrados en el estudio "The Impact RSV Study" fueron fiebre, nerviosismo, reacciones en el sitio de administración, diarrea, rash y alteración de la función hepática, entre otros. La elevación de enzimas hepáticas fue más frecuente en el brazo de palivizumab en comparación con placebo (aspartato aminotransferasa: 3,6% vs. 1,6%; alanina aminotransferasa: 2,3% vs. 2,0%) (IMpact-RSV Study Group 1998). En el estudio de Feltes et al., los eventos adversos con incidencia $\geq 1\%$ superior en el grupo de palivizumab en comparación con placebo fueron: fiebre (27,1% vs. 23,9%), infecciones (5,6% vs. 2,9%), reacciones en el sitio de administración (3,4% vs. 2,2%), alteraciones del tracto respiratorio superior (47,4% vs. 46,15), conjuntivitis (11,3% vs. 9,35), arritmia (3,1% vs. 1,7%) y cianosis (9,1% vs. 6,9%). La cianosis descrita como evento adverso grave se presentó en un 3,6% en el grupo de palivizumab (23 pacientes) frente a un 2,2% en el grupo de placebo (14 pacientes) (Feltes 2003). En el estudio de Subramanian et al., los eventos adversos más frecuentes fueron fiebre, neumonía y reacciones en el sitio de administración. Se observó incremento de las transaminasas en un 9,1% en el brazo de palivizumab 15 mg/kg frente a un 5% en el brazo de placebo (Subramanian 1998).

En el año 2013 se publicó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó niños prematuros de 33-35 semanas de gestación y de ≤ 6 meses de edad sin otros factores de riesgo. Se excluyeron niños con cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar,

síndrome de Down u otras alteraciones congénitas graves y niños que requirieron ventilación mecánica al nacimiento y que fueron tratados con surfactante o que tuvieron diagnóstico de sibilancias previo al inicio de la estación de VRS. El ensayo clínico fue financiado por Abbott Laboratories, empresa propietaria de la comercialización de Synagis®. Se comparó palivizumab 15 mg/kg mensual o placebo durante el periodo estacional de VRS. El seguimiento fue hasta la edad de 1 año. Un total de 214 sujetos recibieron palivizumab y 215 placebo (Blanken 2013).

Se obtuvieron diferencias significativas en el número de sujetos con infecciones por VRS [4,7% con palivizumab vs. 14,0% con placebo; RAR 9,3; RRR 67% IC95% (27-107), $p=0,001$], número de sujetos con hospitalización por infección por VRS [0,9% con palivizumab vs. 5,1% con placebo; RAR 4,2, RRR 82 IC95% (18-157), $p=0,01$], número de sujetos con infecciones por VRS atendidas medicamente que no conllevaron hospitalización [0,9% con palivizumab vs. 4,7% con placebo; RAR 3,7, RRR 80 IC95% (1-161), $p=0,02$], número de sujetos con infección por VRS sin atención médica [2,8% con palivizumab vs. 4,2% con placebo; RAR 1,4, RRR 33 IC95% (-56, 126), $p=0,40$] a favor de palivizumab. El tratamiento con palivizumab estuvo asociado a una reducción del número total de días con sibilancias durante el primer año de vida [RAR 1379 días, RRR 61% IC95% (56-65), $p=0,001$], número de niños con al menos un episodio de sibilancia (30,8% con palivizumab vs. 47,0% con placebo; RAR 16,2%, RRR 34 IC95% (14-53), $p<0,001$], número de episodios de sibilancias [137 con palivizumab vs. 266 con placebo; RAR 129, RRR 48 IC95% (32-62), $p<0,001$] y número de niños con sibilancias recurrentes [11,2% con palivizumab vs. 20,9% con placebo; RAR 9,7, RRR 47 IC95% (14-80), $p=0,005$]. En cuanto a eventos adversos graves, la proporción de sujetos con eventos adversos graves fue significativamente inferior en el grupo de palivizumab [32 hospitalizaciones en 27 niños (12,6%) en el grupo con palivizumab vs. 52 hospitalizaciones en 47 niños (21,9%) en el grupo placebo, $p=0,04$]. Las causas de hospitalización en el brazo de palivizumab fueron infección por VRS (2 casos), otras alteraciones del tracto respiratorio (6 casos), gastroenteritis (6 casos), cirugía (6 casos), ausencia de mejoría (6 casos), y otras razones (6 casos). No se registraron muertes durante el estudio (Blanken 2013).



En el año 2014 se publicó un estudio controlado, aleatorizado que incluyó niños prematuros de <32 semanas de gestación hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos de neonatos durante 2 estancias de VRS (de 2009 a 2010 y de 2010 a 2011). Los sujetos con enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades congénitas cardíacas u otras alteraciones graves (hemorragia intraventricular, retinopatía, problemas auditivos, etc.) se excluyeron del estudio. El grupo activo recibió 5 dosis (durante 1 única estación) de palivizumab 15 mg/kg mensual y el grupo control no recibió inmunoprofilaxis. Los médicos responsables del seguimiento eran ciegos al brazo de tratamiento. El periodo de seguimiento para ambos grupos fue de 2 estancias de VRS. Un total de 39 sujetos fueron aleatorizados al brazo de palivizumab y 41 sujetos al brazo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre ambos grupos. En el primer año de profilaxis, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a favor del grupo con palivizumab en positividad a VRS [28,2% vs. 58,5%; OR: 3,59; IC95% (1,41-9,15)], infecciones del tracto respiratorio inferior debido a VRS [23,1% vs. 53,7%; OR: 3,86; IC95% (1,47-10,13)] y hospitalización debido a infección por VRS [0% vs. 24,4%]. En el segundo año de profilaxis, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en positividad a VRS [35,9% vs. 53,7%; p=0,11], pero sí se obtuvieron diferencias a favor de palivizumab en infecciones del tracto respiratorio inferior debido a VRS [15,4% vs. 48,8%; OR: 5,24; IC95% (1,8-15,2)] y en la hospitalización por VRS [0% vs. 24,4%]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en infecciones del tracto respiratorio inferior no relacionadas con VRS ni en la hospitalización no relacionada con infección por VRS. No se analizaron datos de seguridad en el estudio. No hubo constancia de muertes durante el estudio (Tavsu 2014).

En International Clinical Trials Registry Platform existe constancia de [un ensayo clínico sobre palivizumab aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en los Países Bajos que incluyó 452 niños con edad gestacional de 32-35 semanas](#). Se excluyeron pacientes con anomalías congénitas severas, anomalías congénitas cardíacas y síndrome de Down. Se trata de un estudio completado del cuál no se conocen los resultados. Tras

contactar con el investigador principal y los gestores del repositorio no se ha podido obtener dicha información.

Los resultados en conjunto de los 5 ensayos clínicos identificados se muestran en la [tabla 1](#).

Palivizumab estuvo asociado a una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por VRS [RR 0,45 IC95% (0,35-0,58); RAR: 0,05 IC95% (0,04, 0,07), NNT: 19, 3.340 sujetos, 5 estudios], mortalidad por cualquier causa [RR 0,56 IC95% (0,33-0,93); RAR: 0,01 IC95% (0,00, 0,02), NNT: 95, 3.260 sujetos, 4 estudios] y de las admisiones a UCI [RR 0,50 IC95% (0,30-0,81); RAR: 0,02 IC95% (0,01, 0,03), NNT: 55, 2.789 sujetos, 2 estudios] en comparación con la no inmunoprofilaxis. Teniendo en cuenta el número necesario de pacientes a tratar, sería necesario administrar palivizumab a 19 pacientes para prevenir una hospitalización por VRS; sería necesario tratar a 95 sujetos para prevenir una muerte; y habría que tratar a 55 sujetos para evitar una admisión a UCI.

Evidencia proveniente de estudios observacionales

Se dispone del análisis basado en datos correspondientes a un registro prospectivo multicéntrico correspondiente a 63 centros de EEUU (Palivizumab Outcomes Registry), que incluía 2.116 niños que recibieron palivizumab entre 2000 y 2001. En este estudio no se incluyen niños que no recibieron palivizumab. El estudio estuvo financiado por MedImmune. Los niños <32 semanas de edad gestacional fueron un 47%, los de 32-35 semanas fueron un 45% y un 8% tenían >35 semanas. Un 71% de los niños nacidos con ≤35 semanas de edad gestacional presentaban al menos un factor de riesgo adicional además de la prematuridad.

Un 80% (1638/2049) de los niños recibieron todas las dosis de palivizumab. El porcentaje de hospitalización por VRS en pacientes que no completaron la pauta profiláctica fue superior a los que completaron el tratamiento, aunque sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (3,4% vs. 2,9%; p=0,4). Un 23% (472/2049) de los niños no recibieron al menos 1 de las 5 dosis o tuvieron retraso en



Tabla 1. Resultados comparativos de la inmunoprofilaxis con palivizumab vs. no inmunoprofilaxis.

Variable de resultado	Estudios	Participantes	Palivizumab vs. número inmunoprofilaxis	Tamaño del efecto	Calidad de la evidencia (GRADE)
Hospitalización por infección por VRS	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Mortalidad por cualquier causa	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Días de ingreso hospitalario totales por 100 niños	5	3340	4,4% vs. 9,8%	Diferencia media: 0,0; IC95% [0,0, 0,0]	Alta
Admisión a UCI	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Días de ingreso en UCI por 100 niños	5	3340	4,4% vs. 9,8%	Diferencia media: 0,0; IC95% [0,0, 0,0]	Alta
Ventilación mecánica debido a infección por VRS	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Días con ventilación mecánica por 100 niños	5	3340	4,4% vs. 9,8%	Diferencia media: 0,0; IC95% [0,0, 0,0]	Alta
Días con oxígeno suplementario por 100 niños	5	3340	4,4% vs. 9,8%	Diferencia media: 0,0; IC95% [0,0, 0,0]	Alta
Días con sibilancias durante el primer año de vida	5	3340	4,4% vs. 9,8%	Diferencia media: 0,0; IC95% [0,0, 0,0]	Alta
Número de niños con algún evento adverso	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Número de niños con eventos adversos relacionados	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Número de niños con algún evento adverso grave	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta
Número de niños con eventos adversos graves relacionados	5	3340	4,4% vs. 9,8%	RR: 0,45; IC95% [0,35, 0,58] RAR: 0,05; IC95% [0,04, 0,07] NNT: 19; IC95% [14, 28]	Alta





Teniendo en cuenta la evidencia proveniente de ensayos clínicos, palivizumab se ha visto asociado a una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por VRS, mortalidad por cualquier causa y de las admisiones a UCI en comparación con la no inmunoprofilaxis. Todos los estudios a excepción de uno estuvieron financiados por la empresa que comercializa el medicamento.

la administración. La incidencia de hospitalización en estos niños fue significativamente superior a la de los niños que recibieron todas las dosis y en el momento correspondiente (4,4% vs. 2,4%, $p=0,020$). En total 59 de los 2049 niños (2,9%) con información de seguimiento disponible tuvieron hospitalización por VRS confirmada.

La mortalidad fue superior para los niños con enfermedad pulmonar crónica (5,8%) y los niños <32 semanas (4,5%). Un 75% de todas las hospitalizaciones tuvieron lugar durante el periodo comprendido entre la primera y la segunda administración de palivizumab (Parnes 2003).

Se encuentra disponible otro estudio llevado cabo a través de datos del mismo registro (Palivizumab Outcomes Registry). El estudio estuvo financiado por MedImmune. Esta vez se incluyeron 1500 niños con cardiopatía congénita que recibieron profilaxis con palivizumab entre 2000-2004. Uno de los autores del estudio era trabajador de MedImmune y otro también lo fue anteriormente al estudio. En total un 47% de los sujetos con cardiopatía conge-

nital tenía >35 semanas de edad gestacional, un 31% tenía <32 semanas y un 22% tenía 32-35 semanas. En total un 83,4% recibió todas las dosis de palivizumab. De los 1490 sujetos que tenían información de seguimiento, un 1,9% tuvo hospitalización debida a VRS. El porcentaje de hospitalización por VRS fue significativamente superior en estos pacientes en comparación con los sujetos sin cardiopatía congénita recogidos en ese mismo registro (1,9% vs. 1,2%; $p=0,03$) (Cohen 2008).

Niños con fibrosis quística

Una revisión Cochrane publicada en 2016 (Robinson 2016) analiza la inmunoprofilaxis con palivizumab en la prevención de hospitalización y mortalidad debido a infección por VRS en niños ≤ 2 años con fibrosis quística. Únicamente se identificó un ensayo clínico fase IV aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en 40 centros de EEUU, cuyo periodo de estudio fue de 3 estaciones de VRS partiendo de 1998. El estudio estuvo financiado por la industria. Se incluyeron 186 niños, de los cuáles 92 recibieron palivizumab 15 mg/kg y 94 recibieron placebo mensual por un total de 5 dosis. Las variables de hospitalización por VRS, mortalidad y eventos adversos se evaluaron 30 días tras el fin de la intervención (150 días desde el inicio del estudio). La incidencia de hospitalización con test antigénico positivo a VRS fue de un 1,1% (1 sujeto) en cada grupo [RR 1,02; IC95% (0,06-16,09)]. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sujetos con algún evento adverso [96,7% con palivizumab vs. 95,7% con placebo; OR: 1,32; IC95% (0,29-6,06)] ni con eventos adversos relacionados con la intervención [5,4% con palivizumab vs. 4,3% con placebo; OR: 1,29; IC95% (0,34-4,98)]. Tampoco se observaron diferencias en el número de sujetos con eventos adversos graves [20,7% con palivizumab vs. 17,0% placebo; OR: 1,27; IC95% (0,61-2,65)] ni con eventos eventos adversos graves relacionados con la intervención [0% con palivizumab vs. 2,1% con placebo; OR: 0,20; IC95% (0,01-4,22)]. Hubo que discontinuar la intervención debido a eventos adversos graves en un sujeto en el brazo de palivizumab (1,1%). Un sujeto en el grupo de palivizumab y ninguno en el grupo placebo requirió oxigenoterapia durante el estudio [RR 3,06; IC95% (0,13-74,27)]. No se registraron muertes durante el



estudio. Hubo aspectos importantes a considerar como falta de información acerca de la generación de la secuencia y ocultación de la asignación, posible sesgo de notificación selectiva debido a ausencia de datos sobre algunas variables de resultado, por lo que la calidad del estudio es muy baja. Del mismo modo, cabe destacar que se trata de un ensayo clínico financiado por la industria del que sólo se publicó un abstract (Robinson 2016, Cohen 2005). No se dispone de ningún otro ensayo clínico llevado a cabo en este tipo de población.

Teniendo en cuenta la evidencia proveniente de ensayos clínicos, la inmunoprofilaxis con palivizumab no conllevó beneficio en niños con fibrosis quística en comparación con la no inmunoprofilaxis en cuanto a mortalidad, hospitalización debido a VRS y necesidad de oxigenoterapia.

Niños con malformación congénita de la vía aérea

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MCVAP), también conocida como malformación adenomatoidea quística, se caracteriza por un desarrollo exagerado de las estructuras bronquiales a expensas de los alveolos, junto a una vía aérea de aspecto anormal por falta de cartílago. Existen 5 tipos de MCVAP atendiendo al nivel en que se produce la lesión en época prenatal: 0) traqueobronquial (disgenesia acinar), 1) bronquial/bronquiolar (quistes grandes), 2) bronquiolar (quistes pequeños), 3) bronquiolar/ductoalveolar (adenomatoidea), 4) distal acinar (periférica) (Mondéjar 2017). Se trata de una malformación infrecuente, con una prevalencia de aproximadamente 0,81 por 10.000 recién nacidos vivos según el registro epidemiológico europeo de malformaciones congénitas (Thorburn 2009).

Esta patología puede ocasionar diferentes complicaciones como infecciones respiratorias repetidas, bronquiectasias, abscesos pulmonares, hemoptisis, neumotórax, pnoneumotórax, y más raramente transformación maligna (Thorburn 2009). En los recién nacidos la enfermedad se manifiesta con dificultad respiratoria aguda (Guzmán-Vélez 2014).



La malformación congénita de la vía aérea podría constituir un factor de riesgo de complicaciones debidas a VRS en comparación con aquellos sin dicha patología, aunque no se conoce la magnitud del efecto. No se dispone de datos acerca de la efectividad de la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en esta población.

En el estudio observacional retrospectivo de Hama et al., se incluyeron niños con diagnóstico antenatal de enfermedad pulmonar quística congénita admitidos a UCI neonatal entre 2002 y 2011. Se analizó la hospitalización por VRS hasta los 24 meses de edad. Se excluyeron los niños que fallecieron durante la primera hospitalización en la que fueron incluidos en el estudio, aquellos que recibieron palivizumab, niños prematuros de <36 semanas de edad gestacional o con enfermedad pulmonar crónica, y aquellos en los que no fue posible realizar el seguimiento. Se analizó la hospitalización con infección por VRS a los 24 meses de edad. Se incluyeron 48 sujetos.

La edad gestacional media fue de 38,4±1,1 semanas. La mediana de seguimiento fue de 23 meses (rango: 2-23 meses). Durante este periodo, 4 de los 48 niños (8,3%) precisaron hospitalización debido a infección por VRS. De ellos, 3 fueron hospitalizados a los 0-11 meses de edad y 1 fue hospitalizado con edad entre 12-23 meses. A pesar de que todos los sujetos fueron tratados con oxígeno suplementario, ninguno precisó ventilación mecánica ni admisión a UCI (Hama 2015). Cabe destacar que ninguno de los niños incluidos había recibido palivizumab previamente.





Según la evidencia disponible, la incidencia de hospitalización por VRS en pacientes con síndrome de Down es baja. Existen dudas sobre si los niños con síndrome de Down sin otros factores de riesgo adicionales presentan un riesgo incrementado de hospitalización por VRS. La única evidencia disponible acerca de la efectividad de palivizumab en esta población proviene de un estudio observacional. Únicamente se ha observado beneficio con la inmunoprofilaxis con palivizumab en hospitalización por VRS y únicamente en pacientes con factores de riesgo adicionales. No se ha hallado beneficio en otras variables de resultado de interés.

Hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos que permitan determinar la magnitud del impacto de la malformación congénita de la vía aérea sobre la incidencia de complicaciones por VRS. Tampoco se dispone de estudios que analicen el papel de la inmunoprofilaxis con palivizumab en esta población.

Niños con síndrome de Down

En los niños con síndrome de Down pueden coexistir ciertas patologías que podrían contribuir a un aumento de la predisposición de infecciones respiratorias y complicaciones asociadas a las mismas. Aproximadamente un 45% de los niños con síndro-

me de Down presentan cardiopatía congénita con o sin hipertensión pulmonar, como alteraciones del canal auriculoventricular, anomalías ventriculares septales o ductus arteriosus patente, entre otras. Por otro lado, las anomalías del tracto respiratorio, la distonía muscular y la disfunción inmune intrínseca presentes en esta población también podrían contribuir a un aumento de la probabilidad de presentar infecciones virales respiratorias.

En cuanto a la susceptibilidad que presentan los pacientes con síndrome de Down a presentar complicaciones debido a VRS en comparación con aquellos sin dicha patología, se dispone de un estudio prospectivo observacional de un solo brazo que analizó datos provenientes de un registro de Alemania. El estudio estuvo financiado por AbbVie. Se incluyeron un total de 249 niños <25 meses que recibieron palivizumab durante 7 estaciones consecutivas. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hospitalización debido a VRS entre los niños síndrome de Down y los niños sin dicha situación, siendo el número de pacientes que requirió hospitalización por VRS bajo en general (1,2% vs. 0,7%, respectivamente) (Simon 2018). Otro estudio observacional llevado a cabo en EEUU obtuvo que los niños con síndrome de Down presentaban un riesgo superior de hospitalización debido a infección del tracto respiratorio inferior por VRS que los pacientes sin dicho síndrome, aún en ausencia de otros factores de riesgo [OR 3,5, IC95%: 3,10-4,12] (Zachariah 2012). Otros autores sugieren que el riesgo incrementado de hospitalización por VRS que presentarían algunos niños con síndrome de Down vendría dado por la coexistencia de otras alteraciones como las cardíacas, no debido al propio síndrome ([American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases](#); [American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee](#)). Existen dudas acerca de si el síndrome de Down no constituiría por sí mismo un factor de riesgo significativo de hospitalización por VRS ([American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases](#); [American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee](#)). Según [American Academy of Pediatrics](#), [the Green Book](#) o [Australian Immunisation Handbook](#), el síndrome de Down por sí mismo no constituye un factor de riesgo para sufrir complicaciones debido a VRS, excepto cuando converge con prematuridad, enfermedad cardíaca



congénita u otros factores de riesgo ([American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee, The Green Book, Huggard 2018](#)).

Hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que comparen la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en esta población concreta. Se ha identificado un estudio prospectivo observacional que incluía niños <2 años con síndrome de Down. Un total de 532 niños recibieron profilaxis con palivizumab frente a 233 niños que no recibieron palivizumab. Algunos de los autores presentaban conflictos de interés con AbbVie. El riesgo de hospitalización por VRS fue significativamente superior en los pacientes que no recibieron palivizumab [23 (9,9%) no tratados vs. 8 (1,5%) tratados; RR ajustado 3,63; IC95% (1,52-8,67)] teniendo en cuenta el total de la muestra. Estas diferencias se debieron al subgrupo de pacientes con factores de riesgo adicionales (enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar crónica o prematuridad) [RR ajustado 3,39; IC95% (1,02-11,25)], sin embargo no estuvieron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo sin factores de riesgo. No se obtuvieron diferencias entre ambos grupos en la hospitalización por infecciones del tracto respiratorio en el total de la muestra [RR ajustado no tratados vs. tratados: 1,11; IC95% (0,80-1,55)] ni tampoco en función de la coexistencia de factores de riesgo. Tampoco se encontraron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, soporte ventilatorio ni en las admisiones a UCI. No se registraron datos sobre seguridad. Se observa imprecisión en los resultados obtenidos. La calidad del estudio es muy baja ([Yi 2014](#)).

Niños con enfermedad neurológica grave

Las alteraciones neuromusculares comprometen la capacidad de manejo de las secreciones provenientes del tracto respiratorio inferior, lo que conlleva un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones respiratorias. Esto se debe mayoritariamente a un menor soporte de la musculatura torácica, tos inefectiva, escoliosis o a la existencia de reflujo gastroesofágico y/o fístulas traqueoesofágicas, entre otros ([American Academy of Pediatrics Committee](#)



Los niños con inmunodeficiencia, sobre todo aquellos que cursan con linfopenia tienen un riesgo incrementado de presentar complicaciones debido a infección por VRS. No se dispone de evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en niños con inmunodeficiencia.

on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee, Resch 2009).

En cuanto a la susceptibilidad de los pacientes con patología neuromuscular a presentar complicaciones debidas a VRS, se dispone de un estudio observacional basado en datos de un registro alemán correspondientes a 6 años (1999-2005). El estudio está financiado por Abbott. Se incluyeron 1541 niños, con una edad gestacional media de 38 semanas (IC95%: 33-40) en el grupo de palivizumab y de 39 semanas (IC95%: 36-40) en el grupo control (p=0,05). Se identificaron 1568 infecciones por VRS. Del total de las infecciones, 73 (4,7%) corresponden a los 70 pacientes con patología neuromuscular. De las 73 infecciones en pacientes con patología neuromuscular, 41 (56%) corresponden a pacientes con al menos un factor de riesgo adicional de gravedad (nacimiento prematuro, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia). Tras ajustar por otros factores de confusión, la patología neuromuscular estuvo asociada de manera significativa con admisión a UCI (OR, 4,94; 95% CI, 2,69-8,94; P<0,001) y ventilación mecánica (OR, 3,85; 95% CI, 1,28-10,22; P=0,017). No se encontró asociación significativa entre la patología neuromuscular y la neumonía ni la mortalidad tras ajust-



tar por otros factores de confusión (Wilkesmann 2007).

En el estudio observacional de cohortes de Resch et al. llevado a cabo en niños de 29-32 semanas de edad gestacional, se obtuvo que la enfermedad neurológica no incrementaba de forma significativa el riesgo de hospitalización por VRS ajustado por factores de confusión (OR: 2,16; IC95%: 0,77-5,25). En este mismo estudio se obtuvo que 3 de 90 (3,3%) niños que recibieron la pauta profilaxis con palivizumab completa (5 dosis) tuvieron rehospitalización por VRS en comparación con 12 de 148 (8,1%) que no recibieron la pauta de profilaxis completa ($p=0,07$) (Resch 2006).

No se dispone de estudios acerca de la efectividad inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en esta población.

Los pacientes con enfermedad neurológica podrían constituir una población de riesgo de complicaciones por VRS, mayoritariamente en pacientes con otro factor de riesgo adicional (nacimiento prematuro, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia). No se dispone de evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en niños con patología neuromuscular.

Niños con inmunodeficiencia primaria o adquirida: Dentro de este grupo estarían incluidos los niños sometidos a trasplante de órgano sólido, trasplante de progenitores hematopoyéticos, niños que reciben quimioterapia o niños inmunocomprometidos debido a otras causas. En estas situaciones, la linfopenia se ha identificado como un factor de riesgo de progresión a infección del tracto respiratorio inferior. Otros factores de riesgo de peor pronóstico tras infección por VRS en esta población son la edad inferior a 2 años, la presencia de síntomas del tracto respiratorio inferior al inicio del proceso o el tratamiento con corticoides (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee).

En relación al riesgo de complicaciones en esta población, se dispone de varios estudios observacio-

nales que analizan el riesgo de complicaciones por VRS en niños inmunocomprometidos. El estudio de Asner et al. incluía 117 pacientes inmunodeprimidos con test positivo a VRS. Un 31% de los mismos desarrolló neumonía, un 24% requirió ingreso en UCI y un 17% requirió ventilación mecánica. La mortalidad fue de un 4% (Asner 2013). En el estudio de Chemaly et al. que incluía 59 niños con cáncer e infección por VRS, un 37% desarrolló infección del tracto respiratorio inferior. La mortalidad fue significativamente inferior en los pacientes con infección del tracto respiratorio inferior tratados con ribavirina con inmunomoduladores (principalmente palivizumab) frente a los tratados solamente con ribavirina (0 de 6 (0%) vs. 3 de 4 (75%); $p=0,03$) (Chemaly 2014). El estudio retrospectivo de El Saleeby et al. incluyó 58 niños inmunocomprometidos con infección por VRS, de los cuáles un 29% tenía <2 años. Un total de 16 pacientes (28%) desarrollaron infección del tracto respiratorio inferior, de los cuáles un 31% fallecieron por infección por VRS. La mortalidad total fue de un 8,6% (5 de 58) (El Saleeby 2008). El estudio observacional de Robinson et al. incluyó 24 niños con trasplante de órgano sólido o trasplante de progenitores hematopoyéticos e infección por VRS, de los cuáles 11 (46%) requirieron ingreso hospitalario. De estos últimos, 7 (29%) requirieron ingreso en UCI, de los cuáles 5 requirieron ventilación mecánica y 2 fallecieron por infección por VRS (Robinson 2015).

No existen ensayos clínicos ni tampoco estudios observacionales que analicen la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en esta población.

Los únicos estudios observacionales que analizan palivizumab se centran en pacientes con infección respiratoria por VRS previamente establecida, por lo que no son objeto de esta revisión.

Estudios excluidos

En clinicaltrials.gov y en International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) consta un ensayo clínico fase III (NCT 02442427) finalizado en pacientes ≤ 3 años con bronquiolitis aguda debido a infección por VRS ya establecida a los que se administró palivizumab como tratamiento, por lo que



no sería objeto de esta revisión. El resto de estudios disponibles se componen únicamente de un brazo de tratamiento, comparan palivizumab frente a motavizumab, palivizumab administrado en diferentes formas (lío-filizado vs. líquido), palivizumab con o sin ribavirina, palivizumab con o sin tetracaína, o no analizan las variables preestablecidas.

CONCLUSIONES

La mayor parte de la evidencia disponible acerca de la efectividad y seguridad de palivizumab procede de estudios observacionales que incluyen un número reducido de sujetos. Únicamente se dispone de 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en alguna de las poblaciones preestablecidas. Todos a excepción de uno (Tavsu 2014) están financiados o tienen vinculación con la empresa propietaria de la comercialización del fármaco.

De entre las indicaciones recogidas en el protocolo actual de inmunoprofilaxis con palivizumab del SNS-O, las únicas en las que se ha evaluado la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en ensayos clínicos aleatorizados son las siguientes:

- Prematuros ≤ 35 semanas de gestación y ≤ 6 meses de edad (IMpact-RSV Study Group 1998, Subramanian 1998, Blanken 2013, Tavsu 2014)
- Niños ≤ 24 meses con diagnóstico de displasia broncopulmonar (IMpact-RSV Study Group 1998, Subramanian 1998)
- Niños ≤ 24 meses con diagnóstico de cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (Feldes 2003).
- Niños ≤ 24 meses con diagnóstico de fibrosis quística (Cohen 2005).

Estas cuatro, con excepción de la fibrosis quística, constituyen las únicas indicaciones aprobadas en ficha técnica para el uso de palivizumab. En los ensayos clínicos disponibles llevados a cabo en niños prematuros, niños con displasia broncopulmonar

y niños con cardiopatía congénita, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de la inmunoprofilaxis con palivizumab en hospitalización por VRS, admisión a UCI y mortalidad. El mayor beneficio se obtendría en la hospitalización por VRS. No se encontraron diferencias en el número de sujetos que precisó ventilación mecánica debido a VRS, aunque la calidad de la evidencia para esta variable fue muy baja. Sería necesario comprobar estos resultados en ensayos clínicos independientes. En el único ensayo clínico llevado a cabo en niños con fibrosis quística, no se obtuvo beneficio con la inmunoprofilaxis con palivizumab en ninguna de las variables de efectividad analizadas (hospitalización por VRS y requerimiento de oxigenoterapia). La calidad del estudio fue muy baja.

La evidencia disponible en cuanto al resto de situaciones incluidas en el protocolo actual de inmunoprofilaxis con palivizumab del SNS-O (niños con malformación congénita de la vía aérea, niños con síndrome de Down, niños con enfermedad neurológica grave, niños con inmunodeficiencia primaria o adquirida) proviene de estudios observacionales. Además, la mayoría de estos estudios analizan el impacto que suponen dichas patologías sobre el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a VRS. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se analiza la efectividad de la inmunoprofilaxis con palivizumab frente a la no inmunoprofilaxis en dichas situaciones.

La única situación además de las autorizadas en ficha técnica en la que se dispone de evidencia acerca de la inmunoprofilaxis con palivizumab corresponde a pacientes con síndrome de Down y proviene de un estudio observacional de muy baja calidad. En él únicamente se obtuvo beneficio en la hospitalización por VRS y únicamente en el subgrupo con factores de riesgo adicionales. Para estas indicaciones no se dispone de evidencia de alta calidad, proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Por tanto, la relación beneficio-riesgo de inmunoprofilaxis con palivizumab en dichas situaciones está por determinar.



Propuesta Grupo MAPAC

Población para la que estaría justificada la inmunoprofilaxis con palivizumab

Pretérminos menores de 35 semanas de edad gestacional según los siguientes supuestos:

- Pretérminos <28 semanas de gestación menores ≤12 meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma.
- Pretérminos entre las 29 y 31 semanas de gestación ≤6 meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma.
- Niños prematuros nacidos entre las 32 y 34 semanas de gestación y ≤6 meses al comienzo de la estación VRS o aquellos nacidos durante la estación VRS:
 - Que tengan 2 factores de riesgo mayores:
 - Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la temporada VRS.
 - Tener al menos un hermano en edad escolar (<14 años) o de guardería o acudir a la misma.
 - O cuando existan 1 factor mayor y 2 factores menores:
 - Antecedente de tabaquismo materno durante la gestación.
 - Sexo varón.

Niños con displasia broncopulmonar durante los 12 primeros meses de vida prolongando la profilaxis hasta los 2 años en el caso de que hayan requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 12 meses anteriores al inicio de la estación del VRS.



Niños menores de 2 años con cardiopatía crónica según los siguientes supuestos:

- Cardiopatía hemodinámicamente significativa (CHD) en temporada VRS:
 - » CHD no corregida
 - » b. CHD compleja parcialmente corregida (intervención paliativa) con afectación hemodinámica
 - » CHD corregida con lesiones residuales que provoquen afectación hemodinámica
 - » CHD corregida con complicaciones pulmonares severas y/o que hayan requerido ventilación mecánica prolongada
 - » CHD corregida sin lesiones residuales pero con afectación hemodinámica en el posoperatorio inmediato (1º mes tras la intervención).
- Menores de 2 años con:
 - » Hipertensión pulmonar (primaria o secundaria, moderada o severa)
 - » Miocardiopatías que requieren tratamiento.
 - » Arritmias severas, con afectación hemodinámica actual o previa que precisó tratamiento crónico.
 - » Niños en lista de espera de trasplante cardiaco o tras trasplante cardiaco.
- Niños con factores de riesgo asociado:
 - » Menores de 12 meses con delección 22q11.2 (Sd CATCH-22)
 - » Menores de 24 meses con Sd Down, otras trisomías o inmunodeficiencia con:
 - CHD operada con o sin lesión residual y sin afectación hemodinámica (ej. Cleft mitral o insuficiencia leve)
 - CHD leve no operada y sin afectación hemodinámica (ej: ductus arterioso silente, shunt interauricular pequeño, shunt restrictivo interventricular)

En el resto de situaciones (niños con fibrosis quística, niños con malformación congénita de la vía aérea, niños con síndrome de Down, niños con enfermedad neurológica grave, niños con inmunodeficiencia primaria o adquirida) únicamente estará indicada la inmunopprofilaxis con palivizumab si se presentan de forma concomitante al menos una de las situaciones anteriormente descritas.

Adicionalmente, se iniciará el trámite para solicitar el Clinical Study Report del estudio de Blanken MO et al. (N Engl J Med 2013;368 (19):1791-9) de manera que se pueda contrastar dicha información con los resultados publicados. También se plantea la posibilidad de llevar a cabo un estudio de casos y controles basado en datos propios del SNS-O.



REFERENCIAS

1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Bar-sic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.
2. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. AEMPS. Ficha técnica Synagis®.
4. EMA. Synagis®.
5. Bot Plus. Synagis®.
6. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [actualizado en Marzo 2011].
7. 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.
8. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
9. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(2):110-5.
10. Blanken MO, Rovers MM, Moleenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368(19):1791-9. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1211917.
11. Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants?. *Am J Perinatol* 2014;31(8):667-72. DOI: 10.1055/s-0033-1356485.
12. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35(6):484-9.
13. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, VanVeldhuisen P, Boron ML. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Cardiol* 2008;29(2): 382-7. DOI: 10.1007/s00246-007-9039-5
14. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub6.
15. Cohen AH, Boron ML, Dingivan C. A phase IV study of the safety of Synagis® (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis. Poster session presented at the American Thoracic Society International Conference 2005 May 20-25; San Diego, USA.
16. Mondéjar P, Sirvent J. Malformaciones pulmonares congénitas. Malacia y otras malformaciones congénitas de la vía aérea. *Protoc diagn ter pediatr* 2017;1:273-297.
17. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2009;94(2):99-103. doi: 10.1136/adc.2008.139188.
18. Guzmán-Vélez JE, Ossa-Galvis MM. Malformación congénita de la vía aérea pulmonar. *Rev CES Med* 2014; 28(2): 283 -292.
19. Hama I, Takahashi S, Nakamura T, Ito Y, Kawasaki K, Sago H. Risk of respiratory syncytial virus infection in infants with congenital cystic lung disease. *Pediatr Int* 2015;57(2):253-7. DOI: 10.1111/ped.12544.
20. Simon A, Gehrmann S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S. Palivizumab use in infants with Down syndrome-report from the German Synagis™ Registry 2009-2016. *Eur J Pediatr* 2018;177(6):903-911. DOI: 10.1007/s00431-018-3142-x.
21. Zachariah P, Ruttenber M, Simões EA. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr* 2012;160(5):827-31.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.004.
22. 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;134(2):415-20. DOI: 10.1542/peds.2014-1665.
23. Gov. UK. Chapter 27a. Respiratory syncytial virus. *The Green Book, 2015*.
24. Huggard D, Molloy EJ. Palivizumab for all children with Down syndrome?. *Arch Dis Child* 2018. pii: archdischild-2018-316140. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316140.
25. Yi H, Lanctôt KL, Bont L, Bloemers BL, Weijerman M, Broers C, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2014;133(6):1031-7. DOI: 10.1542/peds.2013-3916.
26. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev* 2009;10(3): 148-53. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.06.003.
27. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(6):485-91.
28. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(2):120-2.
29. Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen UC, Chermaly RF. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children.



Pediatr Infect Dis J 2013;32(10):1073-6. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829dff4d.

30. Chemaly RF, Ghantaji SS, Shah DP, Shah JN, El Taoum KK, Champlin RE, et al. Respiratory syncytial virus infections in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(6):e376-81. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000086.

31. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance

of lymphopenia and young age. *Pediatrics* 2008;121(2):235-43. DOI: 10.1542/peds.2007-1102.

32. Robinson JL, Grenier D, MacLusky I, Allen UD. Respiratory syncytial virus infections in pediatric transplant recipients: A Canadian Paediatric Surveillance Program study. *Pediatr Transplant* 2015;19(6):659-62. DOI: 10.1111/ptr.12553.

33. NCT 02442427. [International Clinical Trials Registry Platform.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02442427)

34. 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;134(2):415-20. Doi: 10.1542/peds.2014-1665. Erratum in: *Pediatrics* 2014;134(6):1221.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** www.sieci.navarra.es **Comité editorial Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, Elena Antoñanzas Baztán, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Federico Bolado Concejo, M^a Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Iñaki Elejalde Guerra, Daniel Etxeberria Lekuona, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Javier González Arteaga, Javier Gorriacho Mendivil, Javier Herrera Cabezón, Ainhoa Iceta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Ana Mateo Cervera, Javier Martínez de Morentin, Nicolás Martínez Velilla, Manuel Montesino Semper, Marian Nuin Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, Javier Royo Moya, Ángel Sampérez Legarre, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.

