



**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**1 8 0 3**

# CLUB DE REVISTAS

Neumología Pediátrica

Stephanie Sanchez Villa  
Residente de pediatría  
Universidad de Antioquia

Olga Morales  
Docente U de A

# Palivizumab and Long-term Outcomes in Cystic Fibrosis

Aliza K. Fink, DSc,<sup>a</sup> Gavin Graff, MD,<sup>b</sup> Carrie L. Byington, MD,<sup>c</sup> Deena R. Loeffler, MA,<sup>a</sup> Margaret Rosenfeld, MD, MPH,<sup>d</sup>  
Lisa Saiman, MD, MPH<sup>e</sup>

Publicado en : PEDIATRICS Volume 144, number 1, July 2019:e20183495

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3495>

Aceptado para publicación el 23 de abril de 2019

# Antecedentes

Palivizumab se recomienda para reducir las hospitalizaciones en niños con alto riesgo de infección grave por el virus sincitial respiratorio (VSR)

Prematuros

Enfermedad cardíaca y pulmonar compleja

Lactantes con fibrosis quística (FQ), lactantes con enfermedad pulmonar crónica o compromiso nutricional.

# Antecedentes

- Estudios previos (1980 y 1990) revelan que las infecciones por VSR resultaron en exacerbaciones pulmonares que
  - Requieren hospitalización
  - Hipoxemia persistente que requiere oxígeno domiciliario
  - Aumento de la inflamación de las vías respiratorias
  - Mayor riesgo de adquisición temprana de patógenos bacterianos (incluida *Pseudomonas aeruginosa*)
  - Aumento de los signos respiratorios crónicos
- La literatura anterior se ha centrado en los resultados a corto plazo, pero las indicaciones para el uso de palivizumab podrían ampliarse si hay un impacto beneficioso en los resultados a más largo plazo

# Hipótesis

- Los niños con FQ que recibieron Palivizumab en la infancia habrían mejorado los resultados, incluida una mejor función pulmonar, menos adquisición de P. aeruginosa y menos hospitalizaciones relacionadas con exacerbaciones pulmonares en comparación con aquellos que no habían recibido Palivizumab.

# Objetivos

Comparar los siguientes resultados longitudinales en niños que recibieron y no recibieron Palivizumab en la infancia:

1. Porcentaje de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) predicho a 7 años de edad
2. Tiempo hasta la primera adquisición de P aeruginosa
3. Número específico de edad de hospitalizaciones pulmonares durante los primeros 8 años de vida.



# Metodología

# Diseño del estudio, registro de pacientes y sujetos.

Estudio retrospectivo, se realizó utilizando datos longitudinales CFFPR (Registro de Pacientes de la Fundación de Fibrosis Quística) de 2008 a 2016.

La fecha de inicio del estudio (1 de enero de 2008) fue el primer año en que el CFFPR incluyó datos sobre la recepción de palivizumab.

El CFFPR incluye individuos con FQ que reciben atención en un programa acreditado por la red de CFF Care Center.

# Diseño del estudio, registro de pacientes y sujetos.

Los bebés elegibles para este análisis nacieron entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2015; fueron diagnosticados con FQ dentro de los primeros 6 meses de vida; y tenía  $\geq$  1 año calendario de datos CFFPR durante sus primeros 2 años de vida

Se siguió a cada participante hasta el 31 de diciembre de 2016 o el 31 de diciembre del año en que cumplió 7 años.

Se excluyeron los lactantes sin datos anuales durante los primeros 2 años de vida o sin datos de encuentros registrados antes de su primera temporada de VSR.

## Definiciones de exposiciones, bebés incluidos, resultados y posibles factores de confusión

- La exposición de interés fue la recepción de Palivizumab durante los primeros 2 años de vida.
  - RN se clasificaron como que recibieron Palivizumab si durante uno o ambos de sus primeros 2 años de vida se registró en el registro.
  - El CFFPR no registra el número y el momento de las dosis.
- Los bebés se clasificaron como que no recibieron Palivizumab si durante uno o ambos de sus primeros 2 años de vida se registró Palivizumab como "no administrado".
  - Se realizaron análisis de sensibilidad, eliminando a los bebés con 1 año cuando Palivizumab se registró como no administrado y se desconoce el recibo de Palivizumab para el segundo año.

## Definiciones de exposiciones, bebés incluidos, resultados y posibles factores de confusión

- Realizaron análisis de sensibilidad, eliminando a los bebés con 1 año cuando palivizumab se registró como no administrado
  - Se desconoce el recibo de palivizumab para el segundo año.
  - Los bebés fueron excluidos si este campo no se completó para los dos primeros 2 años de vida.
- (1) porcentaje de FEV1 anualizado previsto (promedio de la medida máxima de cada trimestre) durante los 12 meses anteriores al séptimo cumpleaños.
  - (2) tiempo hasta el primer resultado positivo de cultivo de *P. aeruginosa* durante los primeros 7 años de vida
  - (3) número anual de hospitalizaciones específicas por edad por exacerbaciones pulmonares u otras complicaciones pulmonares durante los primeros 8 años de vida.

## Definiciones de exposiciones, bebés incluidos, resultados y posibles factores de confusión

- Las medidas de la función pulmonar entre su 6 y 7 cumpleaños para medidas precisas de la función pulmonar.
- El porcentaje predicho se calculó mediante el uso de ecuaciones de referencia de la Iniciativa de Función Pulmonar Global.
- Infantes con un resultado de cultivo positivo para *P. aeruginosa* antes de la recepción de Palivizumab se excluyó del análisis del tiempo hasta el primer resultado de cultivo positivo para *P. aeruginosa*.



# Resultados

# Población de estudio

- La muestra del estudio incluyó 4267 bebés, de los cuales
  - 1588 (37%) informaron haber recibido palivizumab en el CFFPR durante 1 de los primeros 2 años de vida.
    - El 31% recibió palivizumab en ambos años
    - El 38% solo en el año 1
    - El 10% solo en el año 2
    - El 9% en el año 1 y desconocido en el año 2
    - El 12% en el año 2 y desconocido en el año 1.
- Entre los 2679 niños informados que no recibieron palivizumab
  - 971 (36%) tuvieron 1 año en el que se informó que no se había administrado palivizumab, pero otro año en el que se informó que el recibo de palivizumab era "desconocido" o faltaba.

# Características de los bebés que recibieron y los que no recibieron Palivizumab

Niños que nacieron entre abril y septiembre, tenían una edad gestacional de 37 semanas, tenían 2 mutaciones CFTR de clase I a III e íleo meconial al nacer.

Antes del 1/11 , los bebés que recibieron Palivizumab tenían:

- Percentiles de estatura y peso más bajos
- Tenían más probabilidades de haber recibido prescripción de dornasa alfa, solución salina hipertónica y páncreas. Terapia de reemplazo enzimático;
- Eran más propensos a tener asma reportada en el CFFPR.

# Características de los bebés que recibieron y no recibieron palivizumab

---

- Hubo una superposición considerable de puntajes de propensión calculados.
- Los lactantes que recibieron Palivizumab tuvieron una puntuación de propensión media de 0,41 (IQR: 0,33–0,48)
- Los lactantes que no recibieron Palivizumab tuvieron una puntuación de propensión media de 0,35 (IQR: 0,28–0,42)

**TABLE 1** Demographic and Clinical Characteristics of Infants With CF Who Did Not and Did Receive Palivizumab

Characteristic	Total ( <i>N</i> = 4267)	Reported as Not Receiving Palivizumab ( <i>N</i> = 2676)	Reported as Receiving Palivizumab ( <i>N</i> = 1588)	<i>P</i>
Female sex, <i>n</i> (%)	2103 (49)	1341 (50)	762 (48)	.2
Birth y, <i>n</i> (%)				<.001
2008	511 (12)	274 (10)	237 (15)	
2009	538 (13)	320 (12)	218 (14)	
2010	541 (13)	299 (11)	242 (15)	
2011	525 (12)	307 (11)	218 (14)	
2012	597 (14)	376 (14)	221 (14)	
2013	558 (13)	368 (14)	190 (12)	
2014	502 (12)	387 (14)	115 (7)	
2015	495 (12)	348 (13)	147 (9)	
Birth season, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>				<.001
January–March	1139 (27)	751 (28)	388 (24)	
April–June	1220 (29)	740 (28)	480 (30)	
July–September	1018 (24)	571 (21)	447 (28)	
October–December	890 (21)	617 (23)	273 (17)	
Race and/or ethnicity, <i>n</i> (%)				
White	3961 (92)	2477 (92)	1484 (93)	.2
Hispanic <sup>a</sup>	450 (11)	290 (11)	160 (10)	.1

Gestational age, wk, <i>n</i> (%)				<.001
≥37	2504 (59)	1583 (59)	921 (58)	
32–<37	321 (8)	168 (6)	153 (10)	
<32	31 (1)	13 (1)	18 (1)	
Missing	1411 (33)	915 (34)	496 (31)	
Mutation class group, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>				.01
Classes I–III	3042 (71)	1867 (69)	1175 (74)	
Classes IV–V	445 (10)	306 (11)	139 (9)	
Unclassified	719 (17)	467 (17)	252 (16)	
Not genotyped	61 (1)	39 (1)	22 (1)	
Mode of diagnosis, <i>n</i> (%)				<.001
Meconium ileus	636 (15)	330 (12)	306 (19)	
Respiratory symptoms	79 (2)	47 (2)	32 (2)	
Newborn screening	3023 (71)	1953 (73)	1070 (67)	
Other	529 (12)	349 (13)	180 (11)	
Smoker in household, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>	481 (11)	323 (12)	158 (10)	.5
Attended day care, <i>n</i> (%)	700 (16)	443 (17)	257 (16)	.8
Received influenza vaccine, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>	3796 (89)	2336 (87)	1460 (92)	.2
Medicaid, <i>n</i> (%)	2584 (61)	1654 (62)	930 (59)	.04
No. individuals in the household, <i>n</i> (%)				.2
2–3	1346 (32)	817 (30)	529 (33)	
4–6	2331 (55)	1441 (54)	890 (56)	
≥7	243 (6)	163 (6)	80 (5)	
Missing	347 (8)	258 (10)	89 (6)	
No. clinic visits, <i>n</i> (SD)	5.5 (3.6)	5.5 (3.6)	5.5 (3.6)	.46

Length, percentile (SD) <sup>a</sup>	32.1 (29.2)	33.0 (29.0)	30.6 (29.7)	.017
Wt, percentile (SD) <sup>a</sup>	34.4 (28.6)	35.9 (28.7)	31.8 (28.2)	<.001
Wt-for-length, percentile (SD) <sup>a</sup>	47.7 (30.1)	48.5 (30.1)	46.3 (30.1)	.008
Positive culture result, <i>n</i> (%) <sup>b</sup>				
Cultures obtained	40 202 (94)	2533 (95)	1487 (95)	.2
<i>S aureus</i>	1961 (49)	1242 (49)	719 (48)	.7
MRSA <sup>a</sup>	293 (7)	179 (7)	114 (8)	.5
<i>H influenzae</i>	551 (16)	357 (14)	194 (14)	.4
<i>P aeruginosa</i>	648 (16)	400 (16)	248 (17)	.5
Prescribed treatments, <i>n</i> (%)				
Data reported	4198 (98)	2637 (98)	1561 (98)	.7
Inhaled tobramycin	362 (9)	221 (8)	141 (9)	.5
Dornase alfa <sup>a</sup>	947 (22)	570 (22)	377 (24)	.06

Characteristic	Total ( <i>N</i> = 4267)	Reported as Not Receiving Palivizumab ( <i>N</i> = 2676)	Reported as Receiving Palivizumab ( <i>N</i> = 1588)	<i>P</i>
Hypertonic saline <sup>a</sup>	323 (8)	177 (7)	146 (9)	.002
Pancreatic enzyme replacement therapy <sup>a</sup>	3628 (86)	2246 (85)	1382 (89)	.002
Asthma reported in the CFFPR, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>	116 (3)	62 (2)	54 (3)	.04



# Resultados longitudinales

# Resultados

De los 4267 participantes de la cohorte, 1323 (31%) tenían datos de función pulmonar registrados en el CFFPR entre las edades de 6 y 7; 593 de estos niños habían recibido Palivizumab y 730 no.



El porcentaje medio de VEF1 pronosticado a los 7 años de edad fue similar entre los que recibieron Palivizumab (98.2; intervalo de confianza [IC] del 95%: 96.9-99.5) y no recibieron Palivizumab (97.3; IC del 95%: 96.1-98.5)

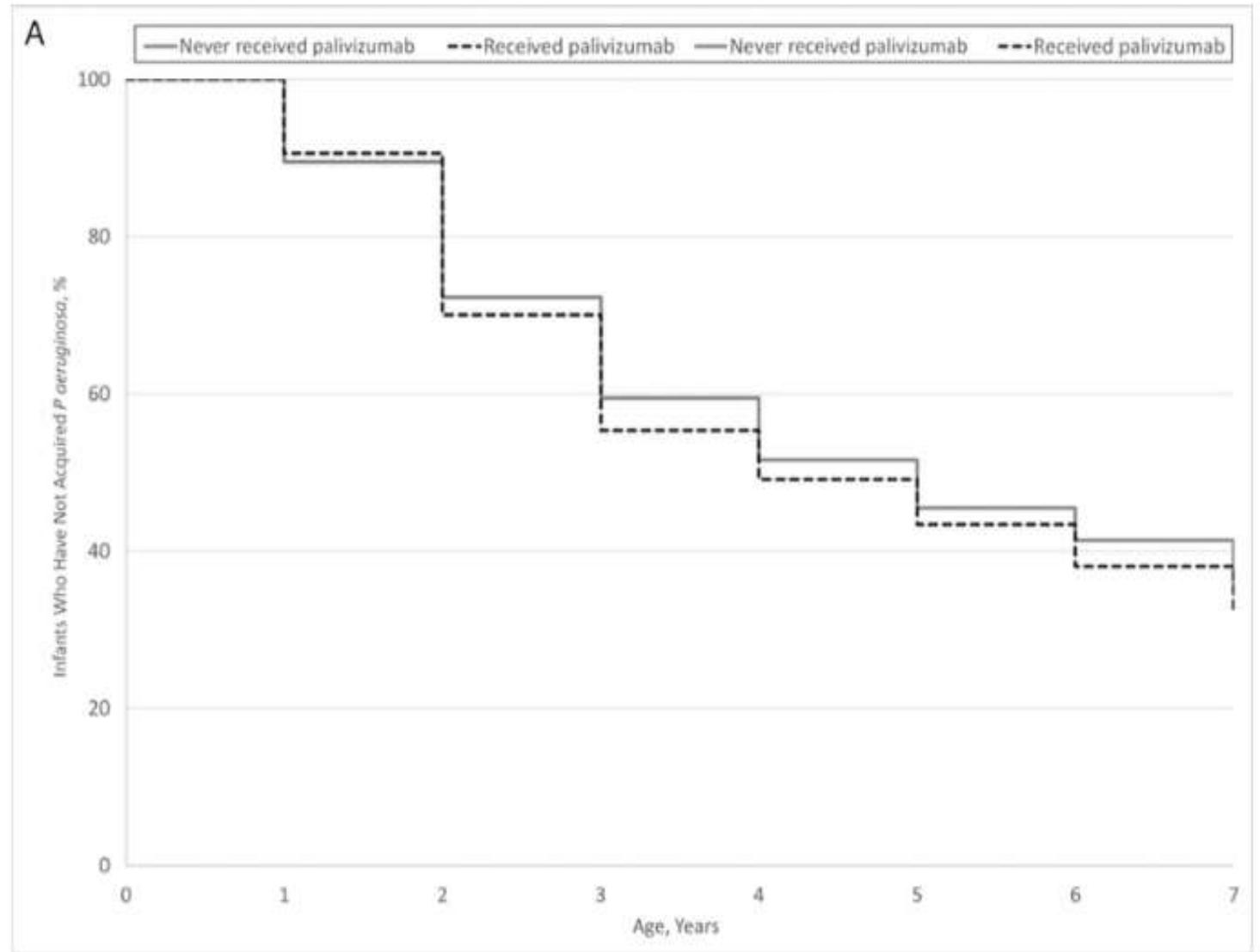
# Resultados

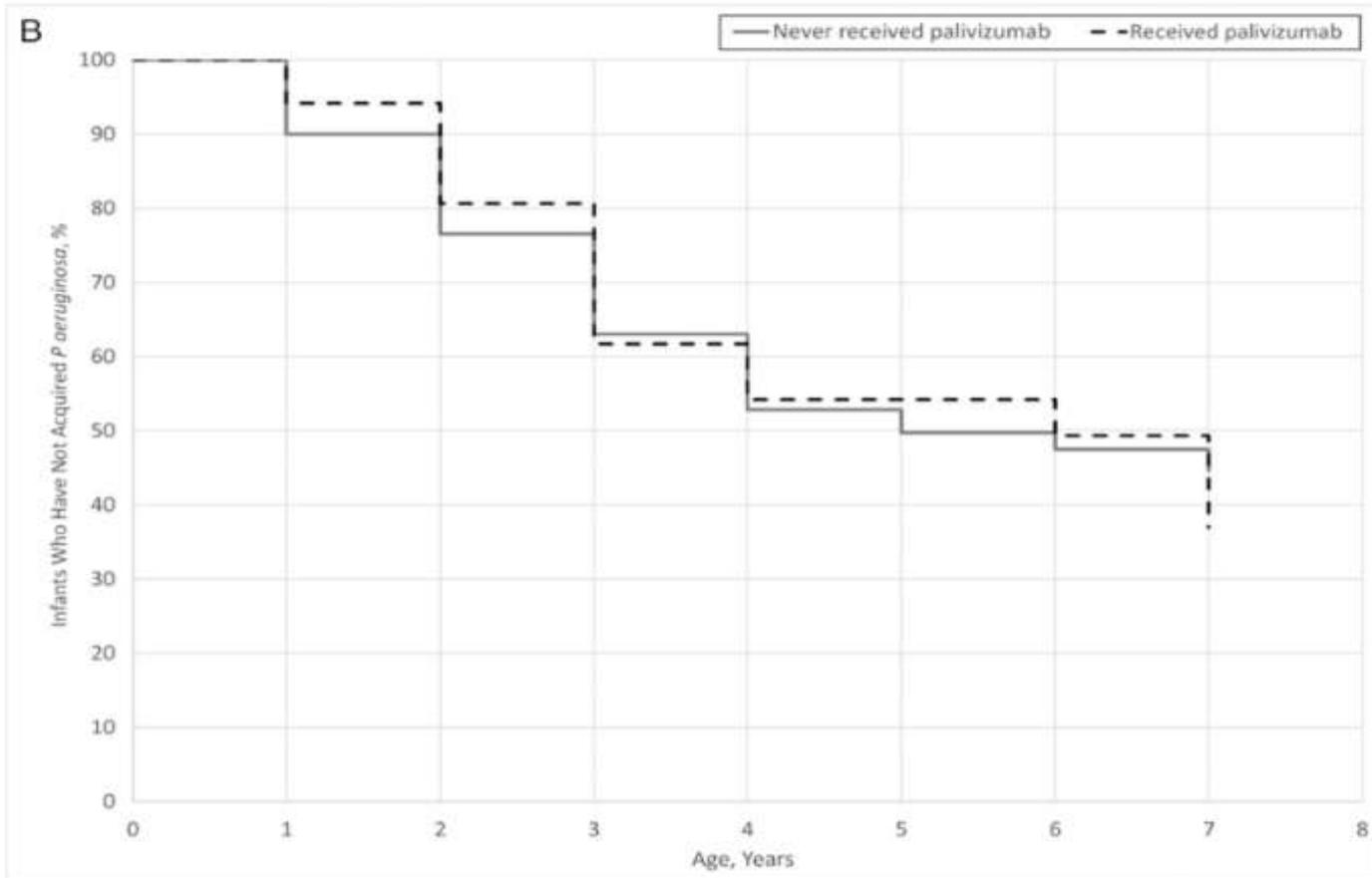
3619 neonatos negativos de P. aeruginosa al comienzo de su primera temporada de VSR (1340 habían recibido palivizumab y 2279 no)

Se incluyeron en el análisis del tiempo hasta el primer resultado de cultivo de P. aeruginosa positivo.

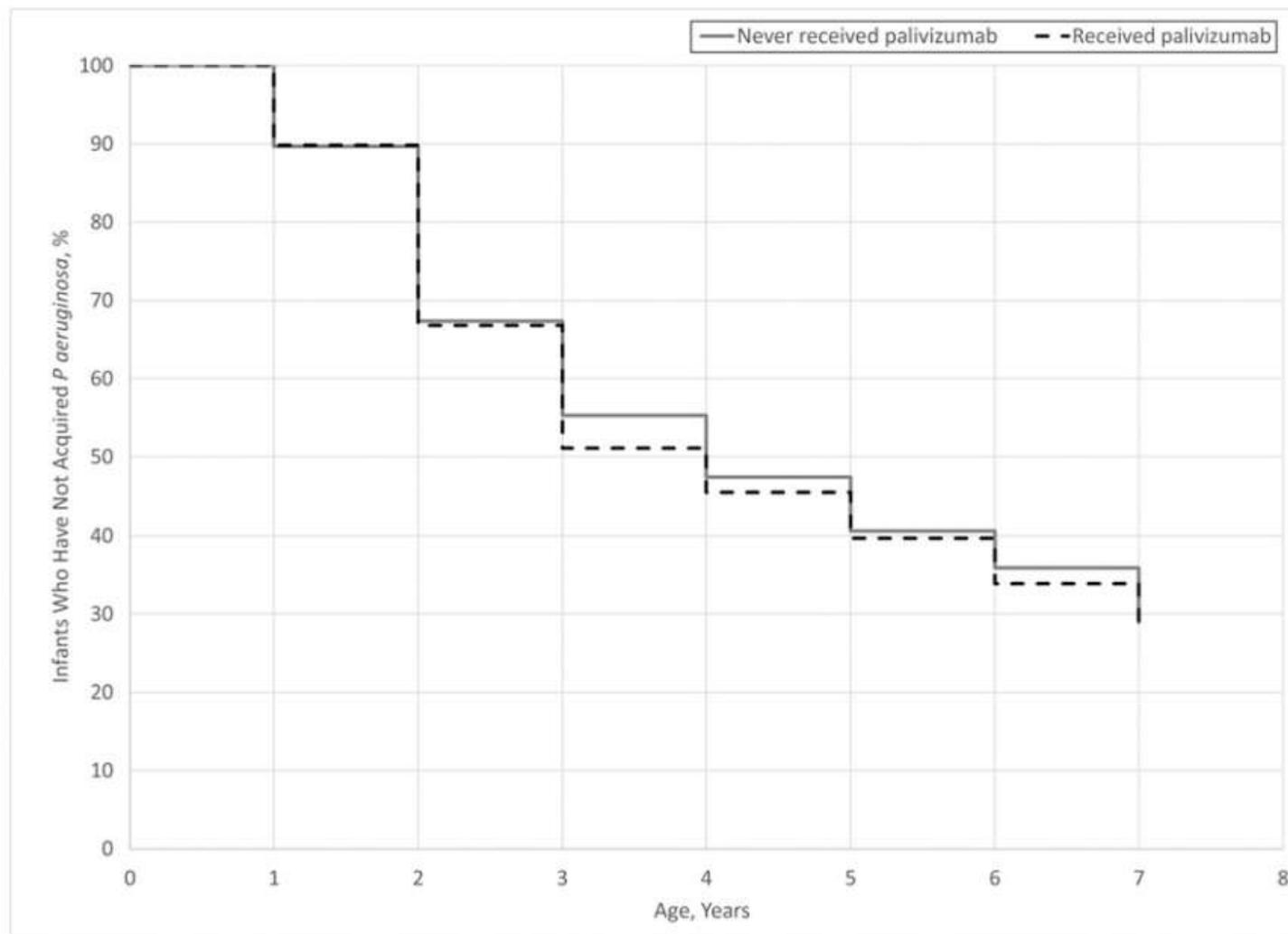
Durante el seguimiento, 1865 niños (52%) tuvieron resultados de cultivo positivos para P. aeruginosa.

- Aquellos que recibieron Palivizumab tenían un riesgo significativamente mayor de adquirir *P.aeruginosa* (prueba de log-rank,  $P = 5.007$ ).





Grupo con menor  
probabilidad de recibir  
Palivizumab.



**FIGURE 2**

Stratified risk of acquiring *P. aeruginosa* among those in the highest-quartile propensity score.

# Resultados longitudinales

**TABLE 2** Annual Rate of Hospitalizations Among Infants With CF Who Did Not and Did Receive Palivizumab, Unadjusted and Adjusted by Propensity Score

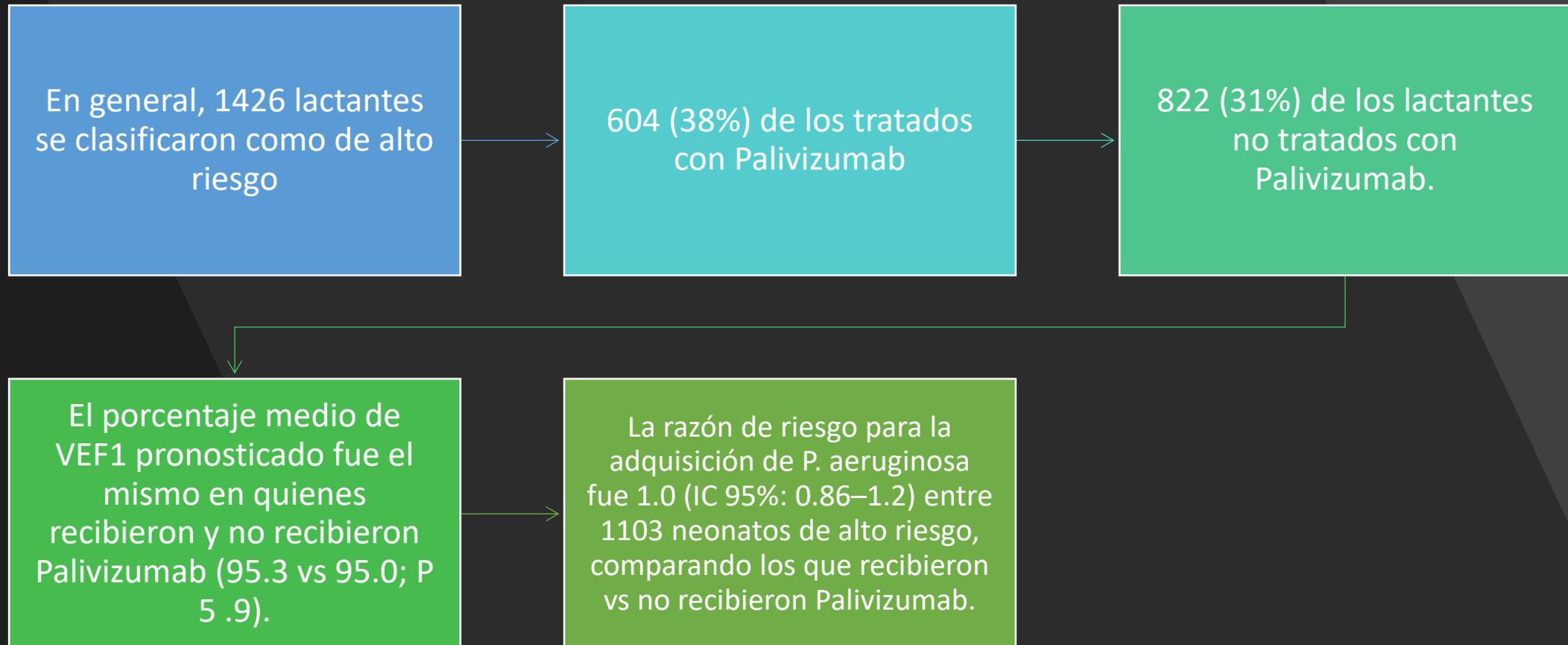
Age, y	Reported as Not Receiving Palivizumab, <i>n</i> (%) With >1 hospitalization <sup>a</sup>	Reported as Receiving Palivizumab, <i>n</i> (%) With >1 hospitalization <sup>a</sup>	All Infants, Unadjusted RR (95% CI) <sup>b</sup>	All Infants, Adjusted RR <sup>c</sup> (95% CI)	High-Risk Infants, RR (95% CI)
<1	338 (13)	237 (15)	1.2 (0.98–1.3)	0.94 (0.79–1.1)	0.91 (0.72–1.2)
1–<2	420 (16)	291 (18)	1.2 (1.0–1.4)	1.1 (0.92–1.3)	0.96 (0.77–1.2)
2–<3	324 (14)	210 (15)	1.0 (0.87–1.3)	0.91 (0.75–1.1)	0.85 (0.66–1.1)
3–<4	240 (13)	185 (14)	1.2 (0.95–1.4)	0.99 (0.81–1.2)	0.89 (0.66–1.2)
4–<5	217 (15)	161 (15)	1.1 (0.86–1.3)	0.91 (0.73–1.1)	1.0 (0.75–1.4)
5–<6	178 (16)	161 (18)	1.2 (0.93–1.5)	1.0 (0.82–1.3)	1.1 (0.83–1.6)
6–<7	152 (18)	128 (20)	1.0 (0.79–1.3)	0.96 (0.74–1.2)	1.1 (0.75–1.6)
7–<8	100 (18)	78 (18)	0.81 (0.59–1.1)	0.75 (0.54–1.0)	0.65 (0.40–1.0)

<sup>a</sup> Because of censoring, the number of infants included in the model decreased as age increased.

<sup>b</sup> RRs reflect the rate of hospitalizations among infants treated with palivizumab as compared with infants not treated with palivizumab.

<sup>c</sup> Adjusted for propensity score.

# Resultados longitudinales



The image features a dark gray background with three overlapping circles in shades of blue. A horizontal white band runs across the middle of the image, containing the word "Discusión" in a dark blue, sans-serif font.

# Discusión

# Discusión

- Los bebés que recibieron Palivizumab tenían más probabilidades de nacer prematuros y antes de la temporada de VSR; tiene mutaciones severas de CFTR; ser diagnosticado por íleo meconial y con asma; y ser tratado con dornasa alfa, solución salina hipertónica y enzimas pancreáticas.
- Los proveedores y las familias probablemente consideraron estos factores cuando prescribieron palivizumab.

# Resultados longitudinales

- Después del ajuste para los puntajes de propensión, NO encontraron asociación entre Palivizumab y la función pulmonar a los 7 años, el tiempo hasta el primer resultado de cultivo positivo para *P. aeruginosa*, o la tasa de hospitalizaciones relacionadas con los pulmones.

# Discusión

La falta de evidencia para el beneficio, el alto costo de la administración mensual compleja de Palivizumab ha llevado a una variabilidad en el uso en los Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá.

Variabilidad similar en la CF de EE. UU. red de centros de atención, el % medio de RN que recibieron Palivizumab en centros de atención individual fue del 37% (RIC: 18% –64%).

Nacidos entre 2008 y 2012 > Palivizumab que los nacidos entre 2013 y 2015.

Creciente incertidumbre sobre los beneficios potenciales de Palivizumab y / o más barreras que restringen el acceso a esta terapia.

# Limitaciones

En esta gran cohorte de lactantes con FQ, se excluyó el 29% de la muestra potencial del estudio debido a la falta de datos, lo que podría afectar la generalización de los resultados.

81% al 84% de las personas con FQ en los Estados Unidos están incluidas en el CFFPR, pero se desconoce la proporción precisa de bebés y niños incluidos en el CFFPR

El palivizumab recetado por los médicos de atención primaria u otros centros de atención que no son de FQ puede no registrarse con precisión en el CFFPR.

# Limitaciones

- El número de dosis de palivizumab recibidas en cada temporada, que potencialmente pueden afectar la efectividad, no se captura en el CFFPR.
- El CFFPR no contiene datos de la enfermedad por VSR y, por lo tanto, las hospitalizaciones secundarias al VSR no se pudieron evaluar durante el tratamiento, el beneficio tradicional del tratamiento.
- Es posible que nuestros puntajes de propensión no se hayan ajustado completamente para el sesgo de indicación y solo podrían incluir factores de confusión medidos
- los datos de la función pulmonar solo estaban disponibles para un subgrupo de población del estudio porque la mayoría no había cumplido 7 años al final del período de observación

No hay evidencia de beneficios a largo plazo asociados con Palivizumab en lactantes con FQ a nivel poblacional.

Un próximo paso apropiado para evaluar los resultados de Palivizumab entre los recién nacidos de alto riesgo sería incorporar un estudio prospectivo dentro del CFFPR.

Se deben desarrollar definiciones de casos concisas para la enfermedad pulmonar crónica y el compromiso nutricional para los bebés con FQ. Utilizando los datos actuales de CFFPR.

La precisión de la recepción de Palivizumab, el momento de la dosis, las hospitalizaciones por VRS y los días de hospital e ingreso a UCI se podrían recopilar.

## Conclusiones