

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Para evitar un episodio de sibilancias en prematuros tardíos se requieren más de seis dosis de palivizumab

Ochoa Sangrador C¹, González de Dios J²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas@meditex.es

Palabras clave en inglés: wheezing; prevention and control; premature birth; palivizumab; respiratory syncytial virus infections.

Palabras clave en español: sibilancias; prevención y control; prematuridad; palivizumab; infecciones: virus respiratorio sincitial.

Fecha de recepción: 31 de julio de 2013 • **Fecha de aceptación:** 4 de agosto de 2013

Fecha de publicación del artículo: 4 de septiembre de 2013

Evid Pediatr. 2013;9:42.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Para evitar un episodio de sibilancias en prematuros tardíos se requieren más de seis dosis de palivizumab. Evid Pediatr. 2013;9:42.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:42>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

Para evitar un episodio de sibilancias en prematuros tardíos se requieren más de seis dosis de palivizumab

Ochoa Sangrador C¹, González de Dios J²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas@meditex.es

Referencia bibliográfica: Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al.; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368:1791-9.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en lactantes prematuros tardíos, por lo demás sanos, el palivizumab reduce significativamente los días con sibilancias en el primer año de vida, incluso después del final del tratamiento. Estos hallazgos implican que la infección por virus respiratorio sincitial es un mecanismo importante en la aparición de sibilancias recurrentes en el primer año de vida.

Comentario de los revisores: para poder juzgar la aplicabilidad de los resultados de este estudio en nuestra práctica clínica, deberíamos conocer la repercusión clínica de los episodios de sibilancias y los ingresos evitados. Ello es así, porque el coste del tratamiento propuesto es elevado y, por supuesto, muy superior al del tratamiento de dichos episodios (habría que poner 6,4 dosis para evitar un episodio de sibilancias). Por último, también interesa saber si la prevención mostrada en el primer año de vida se prolongará en el tiempo.

Palabras clave: sibilancias; prevención y control; prematuridad; palivizumab; infecciones: virus respiratorio sincitial.

More than six doses of palivizumab are needed to prevent one episode of wheezing in late preterm infants

Abstract

Authors' conclusions: in otherwise healthy late preterm infants, palivizumab treatment resulted in a significant reduction in wheezing days during the first year of life, even after the end of treatment. These findings implicate RSV infection as an important mechanism of recurrent wheeze during the first year of life in such infants.

Reviewers' commentary: we should know the clinical consequences of the avoided wheezing episodes before estimating the applicability of the results of this study in our clinical practice. This is because the cost of the proposed treatment is high and of course much higher than the treatment of these episodes (6.4 doses should be put to prevent one episode of wheezing). Finally, we also need to know whether prevention showed in the first year of life will last over time.

Keywords: wheezing; prevention and control; premature birth; palivizumab; respiratory syncytial virus infections.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estimar la eficacia del palivizumab en la reducción de episodios de sibilancias en el primer año de vida en prematuros nacidos entre las 33 y las 35 semanas de gestación.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo.

Emplazamiento: hospitalario multicéntrico (16 hospitales holandeses).

Población de estudio: entre abril de 2008 y diciembre de 2010 se reclutaron 429 prematuros nacidos entre las 33 y las 35 semanas de gestación en 16 hospitales holandeses, que tuvieran seis meses o menos al inicio de la temporada de riesgo de infección por virus respiratorio sincitial (VRS). Se excluyeron los lactantes con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar,

síndrome de Down u otros trastornos congénitos graves, que hubieran requerido ventilación mecánica o surfactante en el periodo neonatal o que hubieran tenido sibilancias previas.

Intervención: se asignó aleatoriamente (aleatorización por bloques permutados estratificada por edad gestacional) a los participantes a recibir palivizumab (una media de cuatro inyecciones de 15 mg/kg) o placebo durante la temporada invernal. La medicación fue administrada por enfermeras no enmascaradas que no participaban en el seguimiento o análisis del estudio. El tratamiento se mantuvo ciego a padres, investigadores y responsables del análisis.

Medición del resultado: la medida de efecto principal fue el número de días que los lactantes presentaron sibilancias, a criterio de los padres, en el primer año de vida. Los padres recibieron un cuaderno para registrar la presencia de síntomas, las consultas médicas y el uso de medicación inhalada, así como instrucciones para la recogida de un frotis nasofaríngeo si los síntomas respiratorios duraban más de un día. Se consideraron medidas secundarias el número de días con broncodilatadores, el número de infecciones por VRS confirmadas por técnicas de detección genética, el número de hospitalizaciones por infección por VRS, el número de consultas médicas, el número de episodios de sibilancias (al menos un día, separados al menos siete días sin síntomas) y la prevalencia de sibilancias recurrentes (al menos tres episodios). Se realizó un análisis por intención de tratar y un análisis de subgrupos según la presencia de antecedentes de atopia.

Resultados principales: el grupo tratado con palivizumab presentó 1109 episodios respiratorios, frente a 1144 del grupo placebo, de los que 137 y 266, respectivamente, cursaron con sibilancias. Solo se recogieron frotis nasofaríngeos en el 28% los episodios. Los tratados tuvieron 1379 días menos con sibilancias (1,8 frente a 4,5 días/100 días), con una reducción relativa del riesgo (RRR) del 61% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 56 a 65). Ingresaron por infección por VRS dos pacientes en el grupo con palivizumab (0,9%) y 11 en el grupo control (5,1%), con una RRR del 82% (IC 95%: 18 a 157). Presentaron algún episodio de sibilancias el 30,8% de los lactantes con palivizumab y el 47% con placebo (RRR: 34%; IC 95%: 14 a 53), siendo recurrentes el 11,2 y el 20,9%, respectivamente (RRR: 47%; IC 95%: 14 a 80).

Conclusión: en lactantes prematuros, por lo demás sanos, palivizumab reduce significativamente los días con sibilancias en el primer año de vida, incluso después del final del tratamiento.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: ayuda no condicionada de Laboratorios Abbott y beca de la Organización Holandesa para el Desarrollo e Investigación de la Salud.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: parece existir una clara asociación entre el padecimiento de una infección de vías respiratorias bajas por VRS y el riesgo de sibilancias recurrentes, al menos en los primeros años de vida¹. Sin embargo, no está claro si la infección es la primera manifestación de una predisposición previa o si esta es secundaria al daño producido por el VRS. Se propone valorar si la prevención de infecciones por el VRS administrando palivizumab durante la temporada invernal reduce el riesgo de sibilancias en el primer año de vida. Este ECA es solo el segundo realizado con palivizumab en prematuros, tras el primero publicado en el año 1998 por el IMpact-RSV Study Group².

Validez o rigor científico: es un ECA bien diseñado, que trata de contestar a una pregunta bien planteada en cuanto a la población y a la intervención estudiadas, aunque existen dudas sobre la validez y, especialmente, sobre la repercusión clínica de la medida de efecto principal: valoración subjetiva de la presencia de sibilancias por los padres. La muestra parece apropiada, aunque sorprende la gran diferencia por sexos entre grupos (un 58% de varones en el grupo palivizumab frente a un 44% en el grupo placebo). La aleatorización parece adecuada y la ausencia de ciego en la administración del tratamiento no debería influir en el enmascaramiento. El seguimiento es correcto, con un porcentaje bajo de pérdidas. El bajo porcentaje de episodios en los que se recogieron muestras respiratorias impide valorar los resultados correspondientes al número de infecciones por VRS. Se hace análisis por intención de tratar, aunque no se detalla el manejo de los casos perdidos. Se hace un análisis de subgrupos según antecedentes de atopia, pero no por sexos.

Importancia clínica: el palivizumab parece reducir el número de días con sibilancias (reducción absoluta del riesgo 2,7 días/100 días), evitándose 6,4 días con sibilancias por cada caso tratado (1,6 días con sibilancias por dosis administrada). Igualmente, parece reducir el riesgo de hospitalización por infección por VRS (reducción absoluta del riesgo [RAR]: 4,2%) con un número necesario a tratar (NNT) de 23*, por lo que es preciso tratar a 23 prematuros para evitar un ingreso (92 dosis de palivizumab para evitar un ingreso). Asimismo, se reducen los episodios de sibilancias (129 episodios menos), debiendo tratar a 1,6 pacientes para

* Datos calculados por los revisores a partir de los resultados del estudio.

evitar uno (6,4 dosis por episodio prevenido), el porcentaje de casos con al menos un episodio (RAR: 16,2%; NNT 6; 24 dosis por episodio evitado)* y con sibilancias recurrentes (RAR: 9,7%; NNT: 10)*. Resulta difícil valorar la importancia de los resultados en cuanto a episodios de sibilancias, por la subjetividad existente en su valoración, sorprendiendo el hecho de que casi la mitad de los niños del grupo control tuvieron alguno y más del 20% fueron recurrentes, y que no hubo diferencias en el número total de infecciones respiratorias entre los grupos. Menos subjetiva es la valoración de los ingresos, aunque la estimación del efecto es poco precisa por el escaso número de casos; interesaría conocer la gravedad de dichos ingresos a la hora de juzgar la relación coste-beneficio del tratamiento.

Aplicabilidad en la práctica clínica: para poder juzgar la aplicabilidad de los resultados de este estudio a nuestra práctica clínica, deberíamos conocer la repercusión clínica de los episodios de sibilancias y los ingresos evitados. Ello es así, porque el coste del trata-

miento propuesto es elevado y, por supuesto, muy superior al del tratamiento de dichos episodios (habría que poner 6,4 dosis para evitar un episodio de sibilancias y 92 para evitar un ingreso). Por último, también interesa saber si la prevención mostrada en el primer año de vida se prolongará en el tiempo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:820-6.
2. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998;102(3 Pt 1):531-7.

* Datos calculados por los revisores a partir de los resultados del estudio.