

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### En prematuros con edad gestacional menor de 29 semanas, el palivizumab no mejora los resultados de salud respiratoria en la adolescencia

De Manuel Gómez C<sup>1</sup>, Gimeno Díaz de Atauri A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Cristina de Manuel Gómez, [cristina.demanuel@salud.madrid.org](mailto:cristina.demanuel@salud.madrid.org)

**Palabras clave en español:** palivizumab; recién nacido prematuro; adolescente; pruebas de función respiratoria.

**Palabras clave en inglés:** palivizumab; infant; premature; adolescent; respiratory function tests.

**Fecha de recepción:** 20 de septiembre de 2020 • **Fecha de aceptación:** 12 de octubre de 2020

**Fecha de publicación del artículo:** 4 de noviembre de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:47

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

De Manuel Gómez C, Gimeno Díaz de Atauri A. En prematuros con edad gestacional menor de 29 semanas. el palivizumab no mejora los resultados de salud respiratoria en la adolescencia. Evid Pediatr. 2020;16:47.

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=2020;16:47>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

# En prematuros con edad gestacional menor de 29 semanas, el palivizumab no mejora los resultados de salud respiratoria en la adolescencia

De Manuel Gómez C<sup>1</sup>, Gimeno Díaz de Atauri A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Cristina de Manuel Gómez, [cristina.demanuel@salud.madrid.org](mailto:cristina.demanuel@salud.madrid.org)

**Artículo original:** Amitai N, Staffler P, Blau H, Kaplan E, Mussaffi H, Levine H, *et al.* Palivizumab Following Extremely Premature Birth Does Not Affect Pulmonary Outcomes in Adolescence [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *Chest.* 2020;168:660-9.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** en adolescentes con antecedentes de prematuridad extrema que habían recibido palivizumab, no se observó ningún efecto protector. La hiperreactividad bronquial detectada en la edad preescolar en estos pacientes no fue detectada en la adolescencia. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS o FEV<sub>1</sub>) se mantuvo más bajo que en sujetos sanos, aunque dentro del rango de normalidad.

**Comentario de los revisores:** dentro de sus posibles limitaciones, en el estudio no se encuentran diferencias clínicamente relevantes en la adolescencia entre los recién nacidos pretérmino que recibieron palivizumab con respecto a los que no. Este dato se añade a la ya existente controversia sobre su uso debido al elevado coste del fármaco, en relación con los beneficios obtenidos que, según los resultados de este estudio, no parecen prolongarse más allá de edad escolar.

**Palabras clave:** palivizumab; recién nacido prematuro; adolescente; pruebas de función respiratoria.

**Palivizumab in premature infants with a gestational age less than 29 weeks does not affect respiratory outcomes in adolescence**

## Abstract

**Authors' conclusions:** palivizumab did not provide any discernible long-term protective effect. In adolescent survivors of extreme prematurity good clinical and physiological respiratory outcomes were shown, as well as improvement with respect to preschool age. The forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) remained lower than in healthy subjects, although within the normal range.

**Reviewers' commentary:** within its possible limitations, this study did not find any relevant clinical differences in adolescence between preterm infants who received palivizumab compared to those who did not. This data adds to the existing controversy regarding its use due to the high cost of the drug in relation to the benefits, which, according to the results of this study, do not seem to extend beyond school age.

**Key words:** palivizumab; infant; premature; adolescent; respiratory function tests.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar el efecto del palivizumab en función de resultados de función pulmonar y síntomas respiratorios en adolescentes con antecedente de prematuridad extrema (<29 semanas de gestación).

**Diseño:** estudio de cohortes prospectivo.

**Emplazamiento:** centro hospitalario en Israel.

**Población de estudio:** 46 adolescentes (de 13 a 18 años) pertenecientes a una cohorte prospectiva de 210 recién nacidos pretérmino (RNPT) de menos de 29 semanas de edad gestacional (EG) con 153 supervivientes al periodo neonatal. De los 46 seleccionados, 29 (63%) nacidos antes de la inclusión de la indicación del palivizumab en Israel (1997-2001):

grupo de prematuros no palivizumab (GNP) y 37 (17%) nacidos entre 2001 y 2003 (sí recibieron palivizumab): grupo palivizumab (GP). Se añadieron 18 controles voluntarios sanos (sin asma u otra enfermedad crónica) seleccionados de los hermanos de los sujetos, sus compañeros de clase y familiares del personal del hospital; grupo control (GC). Criterios de exclusión: cardiopatías, enfermedades sistémicas significativas o incapacidad para realizar pruebas de función pulmonar (PFP).

**Medición del resultado:** se consideró antecedente de displasia broncopulmonar (DBP) la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida y de atopía si los padres referían síntomas compatibles con dermatitis atópica o rinoconjuntivitis alérgica. La variable principal fue el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) pre- y posbroncodilatador. Se consideró clínicamente significativo encontrar un resultado en uno de los grupos de 85% con respecto al teórico, frente a 95% en el otro (con una desviación estándar [DE] del 10% para ambos). Para ello, se calculó un tamaño muestral de 20 sujetos por grupo. Variables secundarias: resultados de otras PFP (pletismografía, difusión pulmonar de monóxido de carbono, test de broncodilatación y de broncoprovocación con metacolina, índice de aclaramiento pulmonar) y presencia de enfermedad respiratoria (recogida mediante cuestionario relleno por los sujetos y sus progenitores e información de posibles ingresos de los registros de hospitales de la región). Dentro del grupo de exprematuros (GP + GNP) se compararon los resultados de las PFP de los pacientes con DBP con los de los que no tenían ese diagnóstico. También se compararon los resultados de las PFP en la adolescencia con respecto los de la edad escolar.

**Resultados principales:** en el GP frente al GNP había significativamente más varones (70 frente a 34%), DBP (82 frente a 52%) y atopía (47 frente a 10%). No hubo diferencias en el FEV<sub>1</sub> entre ambos grupos (media de porcentaje respecto a valores teóricos: 80,29% [DE: 15,4%] en el GP y 83,96% [DE: 12,39%] en GNP;  $p = 0,38$ ) ni en ninguna de las otras variables estudiadas. En la comparación entre los adolescentes con antecedente de prematuridad (GP + GNP) y los del GC, los primeros tuvieron menor FEV<sub>1</sub> (82,60% [DE: 13,54%] frente a 105,83% [DE: 13,12%];  $p < 0,001$ ). El test de metacolina fue positivo en 4 de los 40 exprematuros que realizaron la prueba y en ningún adolescente del GC, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En la comparación de los resultados de las PFP entre los que tenían diagnóstico de DBP ( $n = 29$ ) y los que no ( $n = 17$ ), solo hubo diferencias en el índice de aclaramiento pulmonar (media: 7,94 [DE: 1,11] en el grupo de DBP frente a 7,20 [DE: 0,60];  $p = 0,002$ ). En el estudio longitudinal se observó mejoría estadísticamente significativa en la clínica respiratoria (69% habían sufrido exacerbaciones y 54% precisado ingreso hospitalario en la edad escolar frente a 8,7% con ninguna hospitalización en la adolescencia). No hubo diferencias en el FEV<sub>1</sub> basal pero el test de metacolina fue positivo en un 70% de los testados en la edad escolar frente al 10% en la adolescencia ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** en adolescentes con antecedente de prematuridad extrema (<29 semanas de gestación) haber recibido palivizumab no se asocia a diferencias en cuanto a síntomas respiratorios o función pulmonar.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** sin financiación.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el pronóstico respiratorio de los RNPT menores de 29 semanas de EG ha mejorado con el paso del tiempo debido, especialmente, a las mejoras en el manejo de estos pacientes (maduración pulmonar prenatal con corticoides, surfactante exógeno y modos de ventilación menos lesivos para el pulmón)<sup>1,2</sup>. Se ha observado que la profilaxis con palivizumab reduce la gravedad de las infecciones pulmonares por virus respiratorio sincitial (VRS) en prematuros durante los 2 primeros años de vida, disminuyendo los ingresos hospitalarios y los episodios de sibilancias<sup>3</sup>, aunque hay incertidumbre sobre su eficiencia; especialmente en los RNPT sin DBP ni cardiopatía<sup>4,5</sup>. Existen además escasos datos acerca de su posible efecto protector a largo plazo.

**Validez o rigor científico:** la población de estudio está definida claramente. Se expone adecuadamente el motivo de las exclusiones; solo se incluyeron 46 (30%) adolescentes de los 153 RNPT de la cohorte inicial no fallecidos en la unidad neonatal y un 36,5% de ellos fue por rechazo a participar, lo que puede afectar a la representatividad de la muestra. La exclusión de pacientes con enfermedades sistémicas relevantes, como cardiopatías o discapacidad neurológica, conlleva que los resultados no sean representativos del grupo general de prematuros por debajo de 29 semanas de EG, sino solo de aquellos que no han fallecido ni tenido otras complicaciones relevantes. El tamaño muestral resultante fue pequeño (en el GP hubo menos de los 20 participantes calculados *a priori* por los autores), por lo que puede que sí hubiera diferencias y que no se hayan encontrado. En cuanto a la validez externa, puede verse afectada por las diferencias entre las unidades neonatales, tanto en el manejo de los pacientes como por sus diferentes niveles de complejidad y tasas de mortalidad. La definición de DBP es concreta, pero no se hace una graduación de su gravedad. Comparan los resultados de ambas cohortes con la media y la desviación estándar de los diferentes parámetros de función pulmonar y variables clínicas, pero no calculan medidas de riesgo ni de impacto de la exposición. La medición de estos resultados no es independiente ni ciega, si bien los valores de función pulmonar son objetivos. No se han tenido en cuenta otros posibles factores modificadores de la función pulmonar, como pueden ser las deformidades torácicas o el tabaquismo. Las variables clínicas distintas a la hospitalización se recogieron mediante cuestionarios, por lo que pudo haber sesgo de memoria.

**Importancia clínica:** el estudio concluye que no hubo diferencias en el FEV<sub>1</sub> entre ambos grupos (GP y GNP), con una diferencia de medias del 4,45% (IC 95: -4,67 a 13,57)\*; tampoco en ninguna de las otras variables estudiadas. Aunque el estudio no tiene suficiente potencia estadística para establecer ausencia de efecto, la diferencia observada es menor que la considerada por los autores en la estimación de la muestra. Sí que existe diferencia entre la cohorte de prematuros con el grupo control en el FEV<sub>1</sub>, con una diferencia de medias del 23,22% (IC 95: 15,76 a 30,68)\*, si bien parece no tener repercusión a nivel clínico durante la adolescencia.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** pese a las posibles limitaciones del estudio, no encuentran diferencias clínicamente relevantes en la adolescencia entre los RNPT que recibieron palivizumab con respecto a los que no. Este dato se añade a la ya existente controversia<sup>5</sup> sobre su uso, debido al elevado coste del fármaco, en relación con los beneficios obtenidos que, según los resultados de este estudio, no parecen prolongarse más allá de la edad escolar.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, *et al.* Effect of preterm birth on later FEV<sub>1</sub>: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68:760-6.
2. O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40:765-73.
3. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctôt KL, Langley JM. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J*. 2011;18:e10-e19.
4. Ginsberg GM, Somekh E, Schlesinger Y. Should we use Palivizumab immunoprophylaxis for infants against respiratory syncytial virus? - a cost-utility analysis. *Isr J Health Policy Res*. 2018;7:63.
5. Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics*. 2019; 143:e20184064.

\* Calculado por los autores del comentario crítico.