



SEIP

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

[Diciembre 2020]

Grupo de Trabajo de Patología Importada

Revisor

Sara Guillén Martín

Referencia del artículo

Kwambai TK, Dhabangi A, Idro R, Opoka R, Watson V, Kariuki S, Kuya NA, Onyango ED, Otieno K, Samuels AM, Desai MR, Boele van Hensbroek M, Wang D, John CC, Robberstad B, Phiri KS, Ter Kuile FO, Kwambai TK et al. **Malaria Chemoprevention in the Postdischarge Management of Severe Anemia.** N Engl J Med. 2020 Dec 3; 383(23):2242-2254

Pregunta y tipo de estudio

¿La profilaxis con dihidroartemisina-piperaquina mensual durante 3 meses reduciría la morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años que han estado ingresados por anemia grave al alta, en áreas de alta endemia de malaria?

Estudio multicéntrico, 2 grupos, randomizado controlado por placebo.

Resumen

La anemia grave en áreas de África donde la malaria es endémica es una de las principales causas de ingreso en el hospital y contribuye de una manera importante a la mortalidad infantil. En zonas con alta transmisión de malaria en los primeros meses tras el alta pueden seguir habiendo muertes, incluso en mayor número que durante el ingreso, ya que se produce un retraso de la recuperación hematológica a causa de nuevas o recurrentes infecciones por malaria.

Un estudio previo realizado por estos autores en Malawi mostró que la quimioprofilaxis mensual con artemeter-lumefantrina durante 3 meses, prevenía el 21% de las muertes y reingresos dentro de los 6 meses tras el alta, en niños menores de 5 años ingresados por anemia grave tratados con transfusión de sangre y medicamentos para la malaria.

Método

Población. Se incluyeron niños menores de 5 años que precisaron ingreso por anemia grave en 9 hospitales de Kenia y Uganda, los cuales eran reclutados tras el alta.

Intervención. Todos los niños recibían el tratamiento ordinario para la anemia grave durante el ingreso y un ciclo de 3 días de artemeter-lumefantrina al alta. A las 2 semanas del alta eran randomizados para recibir quimioprofilaxis con dihidroartemisina-piperaquina (n: 524) o placebo (n: 525) administrados en ciclos de 3 días a las 2, 6 y 10 semanas tras el alta.

Duración: Seguimiento durante 26 semanas tras el alta. Se divide en 2 periodos: a) Periodo de intervención (3-14 semanas) mientras que recibían la quimioprofilaxis y b) Periodo post-intervención (15-26 semanas) tras finalizar y no tener efecto la quimioprofilaxis.

Objetivos:

Objetivo primario: Reingreso o muerte por cualquier causa durante el periodo de estudio.

Objetivos secundarios:

Incluye los objetivos del objetivo primario de manera individual:

- Reingresos por cualquier causa
- Muertes por cualquier causa

Además de los siguientes objetivos:

- Reingresos:
 - o por anemia malárica grave o anemia grave
 - o por anemia grave de cualquier causa
 - o por anemia malárica grave
 - o por malaria grave
 - o por otras causas
- Visitas a la clínica:
 - o por malaria no complicada
 - o por cualquier otra enfermedad
 - o por enfermedad no relacionada con malaria
- Efectos secundarios:
 - o efectos secundarios reportados por los médicos
 - o interrupción de la quimioprofilaxis del estudio por efectos secundarios

prolongación del intervalo QT corregido

Resultados

En este estudio se observaron las siguientes diferencias entre los niños que recibían quimioprofilaxis con dihidroartemisina-piperaquina o placebo:

A los 6 meses el riesgo de reingreso o muerte era 35% menor en el grupo que recibió quimioprofilaxis (OR: 0,65; IC 95% 0,54-0,78) ($p < 0,001$) (Figura 1), en el periodo de intervención el riesgo era hasta un 70% menor (OR 0,30: IC 95% 0,22-0,42) ($p < 0,001$), pero en el periodo post-intervención el riesgo era un 13% mayor en el grupo que recibió quimioprofilaxis (OR 1.13: IC 95% 0,87-0,1,47) ($p = 0,35$).

La muerte por cualquier causa se reducía un 92% sólo en el periodo de intervención (OR 0,08: IC 95% 0,01-0,64). Los reingresos por cualquier causa se reducían durante los 6 meses en un 37% (OR 0,63: IC 95% 0,52-0,77), siendo la reducción mayor hasta un 69% en el periodo de intervención (OR 0,31: IC 95% 0,22-0,43), pero no en el periodo post-intervención. También se redujeron, tanto en el

periodo total del estudio como en el periodo de intervención, los reingresos por cualquier tipo de anemia grave o malaria, pero no cuando el ingreso era por otras causas diferentes a estas. En el periodo total o el periodo de intervención, las visitas a la clínica por malaria no complicada o por cualquier enfermedad se reducía un 43% y un 12% respectivamente, pero no se reducían si la enfermedad no estaba relacionada con malaria.

Se produjeron más efectos adversos en el grupo de placebo, salvo el alargamiento del QT que se producía en los niños que tomaban la quimioprofilaxis pero nunca excedía los 480 mseg.

Discusión:

Se observa por los resultados que el beneficio de la quimioprofilaxis con dihidroartemisinina-piperaquina era restringido al periodo de la intervención. En el periodo post-intervención no se observa beneficio, persistiendo una incidencia de reingreso o muerte en ambos grupos de un 28%, por lo que se debería combinar la quimioprofilaxis con otras intervenciones tras el periodo de intervención.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Este artículo aporta que la administración de quimioprofilaxis con dihidroartemisinina-piperaquina durante 3 meses, a los niños menores de 5 años que son dados de alta por anemia grave, reduce la mortalidad y los reingresos durante el periodo de intervención en áreas con alta endemia de malaria. Este beneficio no persiste pasado el periodo de intervención, por lo que habrá que investigar otras intervenciones o prolongar la duración de la quimioprofilaxis

Figura 1. Comparación de la quimioprofilaxis versus placebo en relación con los reingresos o muertes durante el periodo total de estudio

