Pleconaril en el tratamiento de la sepsis neonatal por enterovirus.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis.

Abzug M, Michaels M, Wald E, Jacobs R, Romero J, Sánchez P, et al. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5: 53-62.

Introducción: Los prematuros y los recién nacidos (RN) de término en sus primeros 15 días de vida son especialmente susceptibles a desarrollar una enfermedad grave por enterovirus (EV), la que puede manifestarse como una sepsis con hepatitis, miocarditis, coagulopatía, meningoencefalitis y/o neumonitis, asociado a una alta morbilidad. Pleconaril es un compuesto antiviral con acción contra enterovirus y rinovirus, que se une a la cápside viral impidiendo la adsorción y penetración celular.

Método: Estudio multicéntrico realizado en E.U.A y Canadá. Ensayo con asignación aleatoria, doble-ciego, placebo controlado. Los criterios de inclusión fueron: inicio de enfermedad en los primeros 15 días de vida, peso ≥ 1.500 g, edad gestacional ≥ 32 semanas y con sospecha de sepsis por enterovirus (compromiso hematológico, de coagulación, hepático y/o cardiovascular). Se excluyeron pacientes con riesgo de muerte inminente, con infección bacteriana u otras infecciones virales comprobadas, expuestos a VIH, con cardiopatía congénita cianótica o alteraciones gastrointestinales. Pleconaril fue iniciado en los primeros 10 días de enfermedad, se suministró por vía oral en dosis de 5 mg/kg (formulación líquida) u 8,5 mg/kg (suspensión), fraccionado cada 8 h por 7 días, en leche materna o fórmula, por boca o sonda orogástrica. Se realizaron cultivos seriados para enterovirus en orofaringe, recto, orina y suero. Durante el estudio los pacientes pudieron recibir otros fármacos antivirales tales como aciclovir (sin acción contra enterovirus), cardiotrópicos, antibacterianos, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y soporte avanzado. El estudio duró 11 años y los pacientes tuvieron un seguimiento de dos años.

Resultados: Se ingresaron 61 RN, 43 (70%) con confirmación virológica de enfermedad por enterovirus (EV+). Del total, 43 recibieron pleconaril (31 EV+) y 18 placebo (12 EV+), todos con buena tolerancia. El tiempo de negativización de los cultivos fue más corto en el grupo de pleconaril comparado con placebo (4 vs 7 días). Por intención de tratar, el grupo con pleconaril tuvo una mortalidad global menor que el grupo placebo (23% vs 44%; $p = 0,02$). En los pacientes con EV+ se observaron cifras similares en ambos grupos pero no fue estadísticamente significativo (23% vs 42%). La sobrevida de los pacientes fue mayor en los tratados con pleconaril, independiente de si recibieron o no IVIG, pero no fue estadísticamente significativo.

Comentario: Es un estudio colaborativo, muy valioso, desafiante y de difícil ejecución, que terminó por la expiración del medicamento en estudio, el cual no se consigue actualmente con facilidad. Sus resultados son muy alentadores pero los obstáculos que enfrentó predicen la dificultad de realizar nuevos estudios y compararlo con otros medicamentos tales como IVIG u otros antivirales como pocapavir en un futuro cercano. Dentro de las limitaciones principales del estudio son el bajo número de pacientes, el bajo rendimiento de los cultivos y que el inicio de la terapia se hizo en promedio a los 6-7 días de inicio de la enfermedad en ambos grupos, lo que se considera un inicio tardío. Es posible que las diferencias fueran más marcadas si el tratamiento hubiera tenido mayor precocidad. Tampoco se dispone de pleconaril inyectable para el tratamiento de los casos graves, ya que la vía oral no es la más apropiada en este tipo de pacientes.

El estudio también entrega información valiosa en relación a las pruebas diagnósticas realizadas en diferentes sitios, la dinámica de la infección grave por enterovirus en el RN, y la farmacocinética y seguridad del medicamento a esta edad. En relación al diagnóstico destaca que al inicio del estudio, la RPC en suero tuvo mayor sensibilidad (90-100% en ambos grupos) comparado con otros sitios como orofaringe, recto, orina (75-100% en ambos grupos), y que los cultivos virales tuvieron una menor sensibilidad, siendo mejor la muestra de orina (43-56%) y suero (31-43%) en comparación a orofaringe y recto (0-30%). Las dosis de pleconaril usadas fueron adecuadas para superar IC 90 de enterovirus en todos los pacientes, excepto durante las primeras 24 h (38% no consiguieron niveles adecuados), lo que sugeriría aumentar las dosis en el primer día de terapia.

En resumen, los resultados del estudio son alentadores en el avance del tratamiento de la infección grave por enterovirus en el RN.

Mariluz Hernández

Programa de Microbiología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

*Comité Consultivo de Infecciones Neonatales
Sociedad Chilena de Infectología.*

Correspondencia a:
mariluzhdez@gmail.com