



Artículo Valorado Críticamente

En niños con enfermedades crónicas, la efectividad de oseltamivir para la prevención de complicaciones secundarias a la gripe estacional parece muy limitada

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: jcbunuel@gmail.com

Álvaro Gimeno Díaz de Atauri. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

Correo electrónico: agimenodatauri@gmail.com

Términos clave en inglés: antiviral treatment; influenza; oseltamivir; complications

Términos clave en español: tratamiento antiviral; gripe; oseltamivir; complicaciones

Fecha de recepción: 16 de septiembre de 2009

Fecha de aceptación: 30 de septiembre de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de diciembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 81 doi: vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.6.htm

Cómo citar este artículo

Buñuel Álvarez JC, Gimeno Díaz de Atauri A. En niños con enfermedades crónicas, la efectividad de oseltamivir para la prevención de complicaciones secundarias a la gripe estacional parece muy limitada. Evid Pediatr. 2009; 5: 81

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.6.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

En niños con enfermedades crónicas, la efectividad de oseltamivir para la prevención de complicaciones secundarias a la gripe estacional parece muy limitada

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: jcbunuel@gmail.com

Álvaro Gimeno Díaz de Atauri. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España)

Correo electrónico: agimenodatauri@gmail.com

Referencia bibliográfica: Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009;124:170-8.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: el tratamiento con oseltamivir administrado desde el momento del diagnóstico de gripe reduce el número de complicaciones y de hospitalizaciones por todas las causas en niños y adolescentes con riesgo de padecerlas.

Comentario de los revisores: la efectividad de oseltamivir para la prevención de complicaciones de la gripe estacional en niños pertenecientes a grupos de riesgo es muy limitada. Oseltamivir no redujo el porcentaje de ingresos por neumonía y por otras enfermedades respiratorias diferentes de neumonía. Es urgente la realización de ensayos clínicos, en niños de riesgo con gripe, para determinar su eficacia real para la prevención de complicaciones.

Palabras clave: tratamiento antiviral; gripe; oseltamivir; complicaciones

The effectiveness of oseltamivir for the prevention of complications of seasonal influenza in children with chronic diseases, is limited

ABSTRACT

Authors' conclusions: oseltamivir prescribed at influenza diagnosis reduces influenza complications and hospitalizations for children at high risk of influenza complications.

Reviewers' commentary: the effectiveness of oseltamivir for the prevention of complications of seasonal influenza in children with chronic medical conditions is limited. Oseltamivir did not reduce the percentage of admissions for pneumonia and other respiratory diseases other than pneumonia. There is an urgent need of clinical trials in children of risk groups with flu, to determine the effectiveness of oseltamivir in the prevention of complications.

Keywords: antiviral treatment; influenza; oseltamivir; complications

Resumen estructurado:

Objetivo: investigar la efectividad del tratamiento con oseltamivir en la reducción del riesgo de complicaciones y hospitalización relacionadas con la gripe en niños entre 1 y 17 años de edad con enfermedades crónicas.

Diseño: estudio de cohortes históricas.

Emplazamiento: Estados Unidos.

Población de estudio: compuesta por 5.355 niños con factores de riesgo (transplantados, VIH/SIDA, quimioterapia en los seis meses previos, insuficiencia renal crónica, diabetes, asma o enfermedad pulmonar crónica y patología neuromuscular) diagnosticados ambulatoriamente de gripe entre los años 2000 y 2006. Los datos fueron recogidos de bases de datos de seguros sanitarios. Se consideró como nuevo caso si el mismo paciente fue diagnosticado en la siguiente temporada gripal pero no se incluyeron en el estudio datos de los sucesivos diagnósticos de gripe (si los hubo) dentro de una misma temporada. Se excluyeron los niños diagnosticados de neumonía, ingresados en hospitales o en residencias sanitarias, embarazadas en el momento del diagnóstico de gripe y a aquellos que hubieran comprado otros antivirales. Se incluyó en el grupo de tratamiento (GO) a los 1.634 pacientes que adquirieron dicho fármaco en el siguiente día al diagnóstico

de gripe y en el grupo de no tratamiento (GNO) a los 3.721 sin solicitud de antiviral alguno tras el diagnóstico. Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a las distintas enfermedades de base. Sí hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes a los que se les realizó test de la gripe antes o en el momento del diagnóstico (50,5% en GO frente a 17,6% en GNO) y en el número de pacientes vacunados de la gripe (21,6% frente a 18,7%).

Medición del resultado: se recogió, a los 14 y 30 días del inicio del cuadro gripal, el porcentaje de niños con diagnósticos de neumonía, enfermedad respiratoria distinta de neumonía y otitis media así como hospitalizaciones y, específicamente, ingresos por neumonía o por otras afecciones respiratorias así como ingresos por todas las causas.

Resultados principales: a los 14 días tras el diagnóstico, se apreció en el GO una reducción estadísticamente significativa del riesgo de ser diagnosticado de enfermedad respiratoria diferente de neumonía (razón de riesgos ajustada [RRa]: 0,74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,63 a 0,87), otitis media y sus complicaciones (RRa: 0,69 [IC 95%: 0,48 a 0,99]) y de hospitalización por cualquier causa (RRa: 0,33 [IC 95%: 0,13 a 0,83]). Los resultados a los 30 días fueron similares (RRa: 0,87; [IC 95%: 0,77 a 0,97]), RRa: 0,70 (IC 95%: 0,53 a 0,92) y RR: 0,49 (IC 95%: 0,27-

0,89) respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de variables estudiadas: desarrollo de neumonía, ingresos debidos a neumonía y a otras causas respiratorias diferentes de neumonía.

Conclusión: el tratamiento con oseltamivir administrado desde el momento del diagnóstico de gripe reduce el número de complicaciones y de hospitalizaciones por todas las causas en niños y adolescentes con riesgo de padecerlas.

Conflicto de intereses: el Dr. Piedra es asesor de Roche y otros laboratorios y el Dr. Blumentals es un empleado de Roche. Kathy L.Schulman es empleada de Thomson Reuters.

Fuente de financiación: Roche.

Comentario crítico:

Justificación: uno de los aspectos más controvertidos sobre el efecto de los inhibidores de la neuraminidasa (IN) es si son útiles, en niños de riesgo, para disminuir las complicaciones derivadas de la gripe. El presente estudio intenta determinar la efectividad de los IN en niños pertenecientes a grupos de riesgo para prevenir las complicaciones de la gripe estacional.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio observacional que por su diseño puede considerarse como de cohortes históricas. Presenta diversas limitaciones relacionadas con la no aleatorización ni enmascaramiento de los tratamientos y con la fuente de datos (bases de datos de diagnósticos y prescripciones). Los niños que recibieron oseltamivir presentaban mayor porcentaje de vacunación antigripal y mayor porcentaje de realización de prueba de detección de antígeno viral. Esto puede ser un indicio de que los niños que recibieron oseltamivir constituían una cohorte de niños más "controlados", con mayor acceso a los servicios sanitarios que los que no lo recibieron. Además, la mayor confirmación diagnóstica en el grupo tratado pudo influir en el manejo diagnóstico y terapéutica posteriores.

La variable "enfermedad respiratoria distinta de neumonía", es un cajón de sastre que engloba diagnósticos genéricos como "infección respiratoria aguda", "otras enfermedades del tracto respiratorio superior", "enfermedad obstructiva crónica y condiciones similares", "neumoconiosis y enfermedades pulmonares relacionadas" y "otras enfermedades del sistema respiratorio". Los autores englobaron todos estos códigos en una sola variable, resultando de todo ello la imposibilidad de saber qué se midió realmente.

Llama la atención que los autores no midieran la incidencia de efectos adversos en ambos grupos de comparación.

Importancia clínica: pese a tratarse de niños pertenecientes a grupos de riesgo, la frecuencia absoluta de complicaciones encontradas fue muy baja: a los 14 días, sólo el 1% de los pacientes que recibieron oseltamivir (frente a un 1,9% de los que no lo recibieron) fueron diag-

nosticados de neumonía; el 2,8% de los que recibieron oseltamivir (frente a 4,9% de los que no) de otitis media o alguna complicación asociada a la misma. En cuanto a la variable "hospitalización por todas las causas", pese a resultar estadísticamente significativa a favor de oseltamivir, su importancia clínica parece muy dudosa: a los 14 días, sólo ingresaron por todas las causas el 0,6% de los niños que fueron tratados con oseltamivir (frente a 1,3% de los que no lo recibieron; reducción muy inferior a la diferencia de vacunados entre grupos). A los 30 días, la tendencia fue similar: (0,9% frente a 1,6%). Los resultados del análisis multivariante no mostraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a variables como el desarrollo de neumonía o de ingresos secundarios a neumonía. Una reciente revisión sistemática de ensayos clínicos en niños con gripe estacional¹ puso de manifiesto que el oseltamivir produjo una pequeña reducción del número de días con síntomas (entre 0,5 y 1,5 días), no constatándose reducción en el número de exacerbaciones asmáticas ni en el uso de antibióticos. El 5% de los niños que tomaron oseltamivir presentaron vómitos (NND=20).

Aplicabilidad en la práctica clínica: la efectividad de oseltamivir parece limitada para la prevención de complicaciones derivadas de la gripe estacional en niños de riesgo. El virus de la gripe pandémica se ha mostrado sensible a los IN. Es difícil hacer suposiciones sobre el efecto de los IN en niños de riesgo con gripe pandémica, pero se conoce que la mortalidad de la misma es similar o inferior a la de la gripe estacional². Por tanto, sería esperable que la efectividad de oseltamivir en niños de riesgo sea aún menor que en la gripe estacional. Sin embargo, la actual alarma derivada de la aparición del nuevo virus A (H1N1) 2009, y el desconocimiento inicial sobre su virulencia, ha forzado la inclusión de los IN en los protocolos de actuación de instituciones sanitarias oficiales^{3,4}. Los datos disponibles hasta la fecha sugieren, sin embargo, que su utilidad es muy limitada. Por ello parece prudente restringir el uso de oseltamivir sólo a niños pertenecientes a grupos de riesgo seleccionando, dentro de estos grupos, a los más gravemente afectados por la enfermedad de base y/o por la enfermedad gripal. Es urgente el desarrollo de ensayos clínicos que evalúen la utilidad de los IN en niños de riesgo con gripe pandémica, aunque, considerando la implantación del tratamiento en los protocolos oficiales, es poco probable que se lleven a cabo, invocando supuestos razonamientos éticos.

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

Bibliografía:

- 1.- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
- 2.- Asociación Española de Pediatría (AEP). Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE). Informe técnico en pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1) [actualizado 7/11/2009][consultado: 16/11/2009]. Disponible en: <http://www.aepap.org>

www.aeped.es/gripe/pdf/capitulo_2.pdf

3.- WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 August 2009 [consultado: 16/11/2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf

4.- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. October 16, 2009 [consultado: 16/11/2009]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>