



Artículo Valorado Críticamente

Existen dudas sobre la importancia clínica del efecto terapéutico de los inhibidores de la neuraminidasa en la gripe estacional en niños

Jesús María Andrés de Llano. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia (España).

Correo electrónico: jmandres@ono.com

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Términos clave en inglés: influenza, human; neuraminidase/antagonists & inhibitors; oseltamivir; zanamivir; antiviral agents

Términos clave en español: gripe humana; neuraminidasa: antagonistas e inhibidores; oseltamivir; zanamivir; agentes antivirales

Fecha de recepción: 5 de noviembre de 2009

Fecha de aceptación: 11 de noviembre de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de diciembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 78 doi: [vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.3.htm](https://doi.org/10.4306/evid-pediatr-2009-5-78)

Cómo citar este artículo

Andrés de Llano JM, Ochoa Sangrador C. Existen dudas sobre la importancia clínica del efecto terapéutico de los inhibidores de la neuraminidasa en la gripe estacional en niños. Evid Pediatr. 2009; 5: 78

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_numero4.3.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

Existen dudas sobre la importancia clínica del efecto terapéutico de los inhibidores de la neuraminidasa en la gripe estacional en niños

Jesús María Andrés de Llano. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia (España).

Correo electrónico: jmandres@ono.com

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Referencia bibliográfica: Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera P. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172 doi:10.1136/bmj.b3172.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: los inhibidores de la neuraminidasa proporcionan un pequeño beneficio en niños con gripe estacional acortando ligeramente la duración de la enfermedad y reduciendo discretamente la transmisión. Apenas tienen efecto sobre exacerbaciones de asma o el uso de antibióticos. Los efectos en la incidencia de complicaciones graves y la actual pandemia de gripe A/H1N1 están por determinar.

Comentario de los revisores: los estudios sugieren que los inhibidores de la neuraminidasa acortan discretamente la mediana de duración de los síntomas gripales entre 0,5 y 1,5 días, siendo menor el efecto entre los casos de gripe clínica. Existen dudas sobre la importancia clínica del efecto. Para profilaxis los ensayos presentan resultados homogéneos con una reducción de la transmisión de la gripe del 8%, lo que supone que es necesario tratar a 13 niños para evitar un caso adicional. Aunque por el momento no se conoce el efecto de los antivirales en la reducción de la enfermedad o en la prevención de las complicaciones para la nueva gripe pandémica, la evidencia actual sugiere que el potencial beneficio es discreto y parece razonable realizar un uso restringido de los inhibidores de la neuraminidasa, valorando individualmente en cada paciente su nivel de riesgo, la gravedad del cuadro y la verosimilitud del diagnóstico.

Palabras clave: gripe humana; neuraminidasa: antagonistas e inhibidores; oseltamivir; zanamivir; agentes antivirales

There are doubts about the clinical relevance of the neuraminidase inhibitors' therapeutic effect in the seasonal flu in children

ABSTRACT

Authors' conclusions: neuraminidase inhibitors provide a small benefit by shortening the duration of illness in children with seasonal influenza and reducing household transmission. They have little effect on asthma exacerbations or the use of antibiotics. Their effects on the incidence of serious complications and on the current A/H1N1 influenza strain remain to be determined.

Reviewers' commentary: the studies suggest that the neuraminidase inhibitors shorten the duration of symptoms usually between 0.5 and 1.5 days, being smaller the effect among the cases of clinical flu. There exist doubts on the clinical importance of the effect. The studies show homogeneous results for prevention with a reduction of 8% in the transmission of the flu; being the number needed to treat of 13 to prevent one additional household case of symptomatic influenza. Although at the present day the effect of the antiviral agents in reducing the disease or in preventing the complications for the new pandemic flu is unknown, the current evidence suggests that the potential benefit is limited and it seems reasonable to apply a restricted use of the neuraminidase inhibitors, valuing individually for each patient the risk level, the severity of the condition and the likelihood of the diagnosis.

Keywords: influenza, human; neuraminidase/antagonists & inhibitors; oseltamivir; zanamivir; antiviral agents

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar los efectos de los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir (IN) en el tratamiento y prevención de la gripe estacional

Fuentes de datos: se buscó en MEDLINE (desde 1966 hasta julio del 2009), EMBASE (desde 1980 hasta julio del 2009), registros de ensayos clínicos de los fabricantes de oseltamivir y zanamivir (Roche Pharmaceuticals y GlaxoSmithKline, respectivamente), la Cochrane Central Trials Register (número 2, 2009) y www.controlled-trials.com (registro de ensayos clínicos controlados que incluye el IS-RCTN). Se describen los términos de búsqueda. Además,

se analizaron las referencias de los artículos revisados, diversas guías de práctica clínica e informes técnicos. No se hicieron restricciones por idioma.

Selección de estudios: se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de datos publicados y no publicados que compararan los IN en el tratamiento y profilaxis de la gripe en niños menores de 12 años, que los autores consideraron libres de sesgos según la herramienta "risk of bias" de la Colaboración Cochrane.

Extracción de datos: dos revisores valoraron de forma independiente la calidad de los estudios y recogieron información sobre las características de las muestras,

intervenciones y resultados. Cualquier desacuerdo se resolvió por consenso con un tercer revisor. Las medidas de resultados primarias fueron el tiempo hasta la resolución de la enfermedad para el tratamiento y la tasa de ataque de gripe sintomática para la profilaxis. Las variables de resultado secundarias fueron: tiempo hasta la resolución de síntomas individuales, tiempo hasta la vuelta al colegio, guardería o actividad normal, cambios en la función pulmonar en pacientes asmáticos, incidencia de otitis, uso de antibióticos y efectos adversos. Cuando no hubo heterogeneidad estadística se combinaron los resultados de los estudios utilizando modelos de efectos aleatorios; en los casos en que hubo heterogeneidad importante, buscaron explicaciones, se valoró no combinar resultados y se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la contribución de ensayos individuales a esta heterogeneidad. Los análisis por subgrupos se realizaron para cada tipo de IN y para niños con gripe clínica o confirmada. No se analizó formalmente el sesgo de publicación.

Resultados principales: se incluyeron siete ECA (n=4917), de ellos cuatro sobre tratamiento (2 de oseltamivir y 2 de zanamivir; n=1766; 1243 con gripe confirmada) y tres sobre profilaxis de contactos en el domicilio (1 de oseltamivir y 2 de zanamivir; n=863). Sólo un estudio sobre tratamiento mostró una alta calidad; en el resto no estaban claros la ocultación de la secuencia de aleatorización y el enmascaramiento. Los estudios sobre profilaxis tuvieron una calidad moderada; dos no aclaraban la secuencia de aleatorización y uno no fue enmascarado. Las pérdidas en el seguimiento fueron escasas.

Los IN proporcionaron una reducción en tiempo hasta la mejoría o resolución de los síntomas (mediana en días) entre 0,5 y 1,5 días. Sólo uno de los dos ensayos de zanamivir y uno de los dos ensayos de oseltamivir encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 1 se presentan los principales resultados no combinables. Sólo en un estudio con zanamivir se vio reducido el tiempo hasta la vuelta al colegio o actividad normal. La duración de la fiebre se redujo en 1 día ($p < 0.001$) en un ensayo con oseltamivir y en 0,5 (significación no publicada) días en otro con zanamivir. Los IN no redujeron las exacerbaciones de asma, ni mejoraron los cambios en la función pulmonar (sólo en un ensayo con oseltamivir se observó una discreta mejoría del volumen espiratorio forzado en un segundo al sexto día de 10,2% a 4,7%; $p=0,01$). En conjunto los IN no redujeron el uso de antibióticos (diferencia de riesgos [DR]: -6%; IC95%: -13 a 1%; $p=0,08$); sólo disminuyó en un ensayo con oseltamivir (DR: -10%; IC95%: -1 a -19%; $p=0,03$). En dos estudios con niños de 5-12 años, que presentaron una incidencia de otitis media del 6%, no se encontró efecto sobre el riesgo de otitis media (DR: -1%; IC95%: -4 a 2%; $p=0,92$). Un estudio con oseltamivir no encontró diferencias al décimo día en niños de 6 a 12 años (DR: -2%; IC95%: -2 a 6%; $p=0,57$), pero sí en niños de 1 a 5 años (descenso de 31% a 15%; DR: -16%; IC95%: -19 a -4%; $p=0,009$).

En los ensayos de profilaxis, los IN mostraron al décimo día una reducción del riesgo de desarrollar una gripe sintomática del 8% (DR: -8%; IC95%: -12 a -5%; $p < 0,001$),

lo que supone un número necesario a tratar (NNT) de 13 (IC95%: 9 a 20).

La adherencia al tratamiento fue alta en los 4 estudios sobre tratamiento y no hubo diferencias significativas en las retiradas por efectos adversos. El uso de oseltamivir se asoció en conjunto a un aumento del riesgo de vómitos (DR 5%; IC95% 2 a 9%; $p=0,007$; número necesario a dañar [NND]: 20). Los pacientes tuvieron una baja frecuencia de náuseas (3,4%) y diarrea (6,6%), no asociada al uso de IN.

Conclusión: los IN proporcionan un pequeño beneficio en niños con gripe estacional acortando ligeramente la duración de la enfermedad y reduciendo discretamente la transmisión. El efecto sobre el uso de antibióticos o las exacerbaciones asmáticas es muy limitado. No disponemos de información sobre el efecto en la incidencia de complicaciones o en la nueva gripe pandémica.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: estudio realizado por un departamento de investigación público sin financiación específica pública o privada.

Comentario crítico:

Justificación: en la práctica clínica el manejo de la infección gripal se ha basado en el diagnóstico empírico y el tratamiento sintomático. No obstante, contamos con diferentes antivirales autorizados para su uso en el tratamiento y prevención de la gripe. Entre ellos, los IN constituyen una opción terapéutica ante diversas variantes del virus de la gripe, incluido el nuevo virus de la gripe pandémica A H1N1. Hasta el momento la existencia de dudas sobre la utilidad clínica de los IN ha originado que no hayan sido financiados por nuestro sistema sanitario. En el actual escenario de gripe pandémica interesa revisar la información disponible sobre la eficacia y seguridad de los IN.

Validez o rigor científico: la revisión abordó una pregunta claramente definida y se realizó una búsqueda amplia y adecuada. Sin embargo, los autores no valoraron formalmente el sesgo de publicación debido al pequeño número de estudios incluidos. Se utilizaron métodos para minimizar el error y el sesgo durante el proceso de selección de estudios y extracción de datos. Se valoró la validez de los estudios, aunque no se consideró en el análisis de los resultados. Las limitaciones de la revisión radican en que los principales resultados sobre tratamiento se sustentan en estudios individuales no combinables por existir una importante heterogeneidad¹⁻⁴. Aunque la dirección del efecto parece homogénea, el tamaño es pequeño, siendo significativo sólo en un estudio para cada IN^{1,3}, y para la prevención de complicaciones (otitis), sólo uno de los cuatro estudios³.

Importancia clínica: los estudios disponibles sugieren que los IN acortan discretamente la mediana de duración de los síntomas gripales entre 0,5 y 1,5 días, siendo menor el efecto entre los casos de gripe clínica. Sin embargo, existen dudas sobre la importancia clínica del efecto

por diversas razones: sólo en la mitad de los estudios se encontraron resultados estadísticamente significativos, algunos de los síntomas valorados tienen escasa repercusión sobre el paciente, sólo en un estudio con zanamivir se ha observado un discreto adelanto en la vuelta a la actividad normal y sólo en uno con oseltamivir una discreta reducción de la otitis (en el subgrupo de niños entre 1 a 5 años) o del uso de antibióticos³. Sólo se pudo realizar un análisis combinado sobre el uso de antibióticos y las exacerbaciones asmáticas no encontrando diferencias significativas. Con respecto a la reducción del riesgo de otitis, medida con potencial interés clínico, sorprende la alta incidencia de otitis en el único estudio con resultados significativos (mucho mayor que la observada en otros ensayos) lo que podría tener relación con diagnósticos basados en timpanometrías seriadas³. En contraste con lo observado para tratamiento, para profilaxis los ensayos presentan resultados homogéneos con una reducción de la transmisión de la gripe del 8%, lo que supone que es necesario tratar a 13 niños para evitar un caso adicional.

Aplicabilidad en la práctica clínica: aunque por el momento no se conoce el efecto de los antivirales en la reducción de la enfermedad o en la prevención de las complicaciones para la nueva gripe pandémica, la evidencia actual sugiere que el potencial beneficio es discreto. El efecto terapéutico de los IN debe ponderarse con los potenciales efectos adversos. Aunque en esta revisión el uso de oseltamivir sólo se asociaba a un aumento de los vómitos del 5%, en otros estudios observacionales se ha observado una alta frecuencia de vómitos y síntomas neuropsiquiátricos⁵. Por otra parte, si tenemos en cuenta que la mayoría de los diagnósticos son empíricos y que en la primera infancia sólo un pequeño porcentaje de los cuadros clínicos de tipo gripal será debido a virus de

la gripe, en un gran número de pacientes el beneficio esperado será menor del referido en esta revisión. Por ello, parece razonable realizar un uso restringido de los IN, valorando individualmente en cada paciente su nivel de riesgo, la gravedad del cuadro y la verosimilitud del diagnóstico.

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

Bibliografía:

- 1.- GlaxoSmithKline. Study: NAI30028. A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicenter study in 2 parallel groups, to investigate the efficacy and safety of inhaled zanamivir (10 mg bd via Diskhaler), for 5 days, in children aged 5 to 12 years with symptomatic Influenza A and / or B infection. 2006 Jan 4 (on line). Disponible en línea (fecha de acceso 2 de noviembre de 2009): <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/3304.pdf>.
- 2.- Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-7.
- 3.- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 127-33.
- 4.- Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 225-32.
- 5.- Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 - an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009; 14: 19287.

Tabla 1.- Resultados no agrupados de los estudios de tratamiento con antivirales.

Antiviral Medida de efecto	Estudios	Gripe confirmada Control / antiviral (diferencia)	Gripe clínica Control / antiviral (diferencia)
Zanamivir			
Tiempo de resolución o mejoría de síntomas	Hedrick 2000 ¹	5,25 / 4 días (1,25; IC 95%: 0,5 a 2,0; p<0,001)	5 / 4,5 días (0,5; IC 95%: 0 a 1,5; p=0,011)
	NAI30028 2006 ²	5,5 / 5 días (NP)	
Tiempo vuelta al colegio o actividad normal	Hedrick 2000 ¹	NP (1 día; p=0,022)	NP (1 día; p=0,019)
Vuelta al colegio o actividad al 5º día	NAI30028 2006 ²	28% / 36% (8%; IC 95%: -4 a 20%; p=0,19)	
Oseltamivir			
Tiempo de resolución o mejoría de síntomas	Whitley 2001 ³	4,2 / 2,6 días (1,5; p=0,001)	NP
	Johnston 2005 ^{4a}	4,8 / 3,8 días (1,1; p=0,12)	NP
Tiempo de resolución de la enfermedad ^b	Whitley 2001 ³	5,7 / 4,2 días (1,5; IC 95%: 0,3 a 2,5; p<0,001)	5,3 / 4,4 días (0,9; IC 95% 0,2 a 1,9; p<0,001)
	Johnston 2005 ^{4a}	5,6 / 5,2 días (0,4; p=0,54)	NP
Tiempo vuelta al colegio o actividad normal	Whitley 2001 ³	NP	NP
	Johnston 2005 ^{4a}	4,8 / 4,2 (0,5; p=0,46)	NP

^a Estudio en pacientes asmáticos

^b Definida como: mejoría de síntomas + vuelta a las actividades normales + afebril.

NP: datos medidos en el estudio pero no publicados; IC 95%: intervalo de confianza del 95%