



Artículo Traducido

## **Revisión Sistemática: seguridad y eficacia de la quimioprofilaxis prolongada contra la infección, tanto pandémica como estacional, por virus influenza**

Autor de la traducción: Domingo Barroso Espadero. EAP La Mejostilla (Cáceres).  
Correo electrónico: pediatricworld@msn.com

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

Evid Pediatr. 2009; 5: 90      doi: vol5/2009\_numero\_4/2009\_vol5\_numero4.15.htm

### Cómo citar este artículo

Barroso Espadero D. Revisión Sistemática: seguridad y eficacia de la quimioprofilaxis prolongada contra la infección, tanto pandémica como estacional, por virus influenza. Evid Pediatr. 2009; 5: 90. Traducción autorizada de: Centre of Reviews and Dissemination (CRD) Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE) Documento número: 12009108649 [en línea] [Fecha de actualización: 2009; fecha de consulta: 26-11-2009].

Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009108649>

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\\_numero4.15.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.15.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

## Revisión Sistemática: seguridad y eficacia de la quimioprofilaxis prolongada contra la infección, tanto pandémica como estacional, por virus influenza

Autor de la traducción: Domingo Barroso Espadero. EAP La Mejostilla (Cáceres).

Correo electrónico: [pediatricworld@msn.com](mailto:pediatricworld@msn.com)

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

### PROCEDENCIA

Sitio web del "Centre for Reviews and Dissemination" University of York . Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Traducción autorizada.

**Autores de la revisión sistemática:** Khazeni N, Bravata D M, Holty J E, Uyeki T M, Stave C D, Gould M K.

### Autores del resumen estructurado:

Autores de este abstract: Revisores del CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Evaluadores de este resumen: revisores del CRD. Fecha de la evaluación: 2009. Última actualización: 2009. URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009108649>

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Centre for Reviews and Dissemination © 2008 University of York. Traducción autorizada.

### ARTÍCULO TRADUCIDO

Título

Revisión Sistemática: seguridad y eficacia de la quimioprofilaxis prolongada contra la infección, tanto pandémica como estacional, por virus influenza

Khazeni N, Bravata D M, Holty J E, Uyeki T M, Stave C D, Gould M K.

### Fuente donde se publicó el trabajo original:

Annals of Internal Medicine<sup>1</sup>.

Año de publicación: 2009

Volumen: 151(7)

Páginas: 464-73

### Resumen del CRD

Las conclusiones que se derivan de esta revisión, cuya realización podemos considerar correcta, hablan de que la profilaxis de larga duración con zanamivir u oseltamivir parece resultar altamente efectiva en la prevención de la gripe sintomática, en el caso de adultos inmunocompetentes, japoneses o de raza blanca. La utilización prolongada del oseltamivir se asoció con un incremento de náuseas y vómitos. Aunque estas conclusiones son fiel reflejo de los resultados encontrados en la revisión, hay que señalar que la significación clínica de las mismas no queda bien aclarada.

### Objetivos de los autores

Evaluar la eficacia y seguridad de la quimioprofilaxis antigripal de larga duración (más de cuatro semanas) con inhibidores de la neuraminidasa.

### Búsqueda

Se realizó búsqueda en las siguientes bases de datos para

el periodo temporal comprendido desde 1926 hasta de 2009 y sin restricciones por idioma: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Base de Datos de Revisiones Sistemáticas de la Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews), NHS EED, HTA, ACP Journal Club y DARE. Se ofrecen debidamente, para su consulta, los términos empleados en la búsqueda. También se realizó búsqueda específica en los registros de Ensayos clínicos de la US Food and Drug Administration, y de dos empresas farmacéuticas: GlaxoSmithKline y Roche. Se investigaron las referencias encontradas en los estudios inicialmente identificados.

### Selección de los estudios

Se consideraron susceptible de inclusión en la revisión ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran resultados, en su uso para profilaxis de la infección natural por virus de la Influenza A, para inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir o peramivir), y administrados por periodos temporales de al menos cuatro semanas. Se exigía que los ensayos clínicos informaran de, por lo menos, uno de los siguientes resultados: gripe sintomática con confirmación de laboratorio de infección por virus influenza, infección asintomática por virus influenza confirmada en el laboratorio, o efectos adversos.

Los ensayos clínicos incluidos evaluaban la eficacia y seguridad de zanamivir u oseltamivir en poblaciones predominantemente de raza blanca o en japoneses. La mayor parte de los estudios se llevaron a cabo en adultos sanos. Las medias de edad de las poblaciones de los ECA oscilaron dentro del rango siguiente: 28,8 a 81,2 años. Un ECA evaluó la intervención en enfermeras internas de residencias asistidas para la tercera edad. Las mujeres resultaron ser mayoría en las poblaciones de los distintos ensayos clínicos, salvo en un único estudio en el que eso no fue así. La duración de los ensayos clínicos fue de cuatro a seis semanas. El Oseltamivir se administró de forma oral con rango de dosis comprendido entre 75 y 150 mg/día. El Zanamivir se administró de forma inhalada a la dosis diaria de 10 mg.

Dos revisores valoraron los estudios de forma independiente para decidir sobre su inclusión en la revisión: Las diferencias se resolvieron mediante discusión conjunta.

### Evaluación de la validez

Dos revisores se encargaron, de forma independiente, de la investigación de los ensayos clínicos para evaluar la validez de los mismos, excepto para el único ECA en idioma distinto del inglés, en cuyo caso esta función fue realizada por un único revisor. Las diferencias se resolvieron mediante discusión posterior entre ambos, o recurriendo a la consulta de un tercer revisor. Los ECA fueron evaluados

utilizando la escala de Jadad que asigna una puntuación de 0 a 5, según el cumplimiento de criterios para los siguientes aspectos: aleatorización, cegamiento y forma de manejo de los abandonos y pérdidas. Se añadieron, además, otros criterios adicionales en la valoración: frecuencia de los abandonos; porcentaje de adherencias a las dosis de medicamento pautadas de, al menos, un 80%; y realización de un análisis por intención de tratar. También se extrajeron datos sobre financiación, conflictos de intereses y métodos de reclutamiento o de compensación por la participación. En los casos en que fue necesario, se contactó con los autores para la obtención de datos adicionales. Se decidió que solo fueran incluidos en la revisión aquellos ensayos clínicos con 3 puntos al menos, obtenidos en la escala de Jadad.

### Extracción de los datos

Se extrajeron datos que permitiesen la construcción de tablas de 2x2 para cada uno de los resultados en salud estudiados. Se calcularon las Diferencias de Riesgo (DR) y Riesgos Relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%)

Dos revisores, de forma independiente, llevaron a cabo la labor de extracción de datos, con la excepción del único ensayo de lengua no inglesa, para el cual esta labor fue realizada por un solo revisor.

### Métodos de síntesis

Para calcular los RR agregados y las DR agregadas con sus IC 95% se usó el modelo de análisis de Efectos Aleatorios. La heterogeneidad estadística se valoró utilizando el estadístico "I<sup>2</sup>". A priori los análisis por subgrupos se realizaron en base a los siguientes criterios: edad, situación de riesgo ante la infección por virus influenza, estado vacunal, tipo de paciente (ambulatorio versus ingresado), tipo concreto de inhibidor de la neuraminidasa y dosis utilizada. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el impacto resultante de la omisión de cada uno de los ECA individuales. El sesgo de publicación se estudió utilizando una prueba de tipo "funnel-plot" y también el test de Begg y Mazumdar.

### Resultados de la revisión

Se incluyeron en la revisión siete ECA (n=7021 pacientes) Seis ECA incluyeron un análisis por intención de tratar. La puntuación media en la escala valorativa de Jadad fue de 4 puntos; no se excluyó ningún ensayo clínico por este concepto. Las adherencias, en grado del 80% o más de las dosis del medicamento oscilaron dentro del rango comprendido entre el 87,1 y el 98,1%. Los abandonos antes de finalizar el periodo de administración indicado oscilaron entre el 1 y el 10%. Tres de los ECA evaluaban la respuesta a la quimioprofilaxis con zanamivir y cuatro con oseltamivir.

Gripe (Infección sintomática por virus influenza): La administración prolongada de un inhibidor de la neuraminidasa disminuyó el riesgo de infección sintomática por virus influenza (RR 0,26; con IC95%: de 0,18 a 0,37 / DR -3.9%; con IC 95%: de -5.8% a -1.9% / seis ECA, n=6,335 pacientes). No se encontró evidencia de heterogeneidad

estadística significativa (parámetro I<sup>2</sup> = 0%), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre zanamivir y oseltamivir.

Infección asintomática por virus influenza:

No se apreció diferencia, estadísticamente significativa, en cuanto a la aparición de casos de infección sintomática para los grupos con la intervención y los grupos de control (seis ECA). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el caso de la aparición de efectos adversos, tanto en su consideración global, como para el caso concreto de considerar sólo los efectos adversos graves (en ambos casos, los resultados sobre efectos adversos fueron así en los siete ECA).

Nuevamente, tampoco aquí se halló evidencia de heterogeneidad estadísticamente significativa, y de nuevo, tampoco aquí se encontraron diferencias entre zanamivir y oseltamivir.

Efectos adversos: Cuatro de los ECA con oseltamivir informaron de la aparición de náuseas y vómitos. El riesgo para estos efectos adversos se veía incrementado en estos estudios en comparación con los grupos control (RR 1,48; con IC 95%: de 1,86 a 2,33 / cuatro ECA, n=1867). Ninguno de los ECA tenía potencia suficiente para detectar efectos adversos infrecuentes o raros. Salvo para el caso de una mayor incidencia de náuseas y vómitos en un ECA al utilizar las dosis más altas de oseltamivir, no se encontraron otras diferencias en ninguno de los subgrupos de análisis. Ninguno de los análisis de sensibilidad realizados afectó significativamente a estos hallazgos de la revisión.

Se encontraron evidencias de la existencia de sesgo de publicación tanto en la valoración con el análisis mediante modelo "funnel plot" como en la valoración con el test de Begg, aunque estos análisis se vieron limitados por el número pequeño de estudios de la revisión.

### Conclusiones de los autores

La profilaxis de larga duración con zanamivir u oseltamivir parece resultar altamente efectiva en la prevención de la gripe sintomática en adultos inmunocompetentes, japoneses o de raza blanca. La utilización prolongada del oseltamivir se asoció con un incremento de náuseas y vómitos. Se desconocen la seguridad y eficacia de la profilaxis prolongada antigripal en diversas subpoblaciones que podrían ser susceptibles de su indicación.

### Comentario CRD

Se considera que quedan perfectamente aclarados, tanto los criterios de inclusión utilizados en la revisión, como la pregunta a la que se pretende responder con la misma. La búsqueda realizada se considera suficientemente exhaustiva e incluyó un intento sistemático de localización encaminado a identificar posibles estudios no publicados, así como estudios en cualquier idioma. Esto disminuye la posibilidad de que hayan sido omitidos estudios relevantes en la revisión y hace que sea menos probable la presencia de sesgos de idioma o publicación. Pese a ello, lo cierto es que una evaluación realizada para detectar la posibilidad de sesgo de publicación encontró cierta evidencia de su existencia, hallazgo algo matizado en su fiabilidad por

la limitación metodológica que supone para esta evaluación el hecho de que el número de ECA de la revisión fuera tan reducido. En todos los pasos de la revisión se utilizó metodología rigurosa y adecuada. La evaluación de la validez se realizó utilizando un número adecuado de criterios, y fue tenida en cuenta a la hora de informar sobre los hallazgos de la síntesis realizada. Se considera adecuada la decisión de utilizar un meta análisis. Se llevó a cabo una evaluación en profundidad para investigar la posibilidad de existencia de heterogeneidad estadística. Las conclusiones de los autores son reflejo fidedigno de los resultados encontrados en esta revisión, realizada de forma metodológicamente correcta, y es probable, por lo tanto, que sean conclusiones fiables, aunque puede que se haya valorado en exceso la significación clínica real que pueda corresponder a esa disminución encontrada en la incidencia de infección sintomática por virus influenza, como resultado de la quimioprofilaxis.

### **Implicaciones de la revisión**

**PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:** Los autores aseguran que el zanamivir puede ser utilizado para la profilaxis prolongada de adultos inmunocompetentes, sin enfermedad pulmonar obstructiva, en caso de ser necesario para la prevención de la gripe estacional. Puede, por lo tanto, considerarse como medida oportuna el almacenar reservas para la distribución como medicación profiláctica a estos pacientes, en caso gripe pandémica.

**PARA FUTURAS INVESTIGACIONES:** Los autores afirman que se debe estimular y promover la investigación para establecer la seguridad de la administración quimioprofiláctica prolongada en niños con zanamivir u oseltamivir. También afirman que es necesario investigar para conseguir formulaciones galénicas de zanamivir que puedan administrarse de forma segura y efectiva a niños pequeños, ancianos y pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas.

### **Financiación**

Agency for Healthcare Research and Quality. Identificación y número de la asignación presupuestaria: 1-F32 HS018003-01A1. Oficina para Veteranos / Palo Alto Health Care System, California.

### **Asignación de descriptores**

Asignados por el CDR.

### **Descriptores**

Antiviral Agents; Disease Outbreaks; Humans; Influenza, Human; Neuraminidase; Seasons.

**Número del registro de entrada:** 12009108649

**Fecha de inclusión en la base de datos:** 14 de octubre de 2009.

### **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1.- Khazeni N, Bravata D M, Holty J E, Uyeki T M, Stave C D, Gould M K. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against

pandemic and seasonal influenza. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(7): 464-73

### **Tipo de documento:**

Este informe es un resumen estructurado escrito por los revisores del CRD. El artículo original cumplió una serie de criterios de calidad exigidos. Desde Septiembre de 1996 se procede enviando los abstracts a los autores del artículo original para ser comentados. Si se aporta alguna información adicional, esta se incorpora dentro del informe bajo el siguiente encabezamiento: (A:.....).