

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Débil evidencia a favor de oseltamivir en el tratamiento del síndrome gripal en Atención Primaria

Oltra Benavent M<sup>1</sup>, Ochoa Sangrador C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Patología Infecciosa Infantil. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

Correspondencia: Manuel Oltra Benavent, [oltra.benavent@gmail.com](mailto:oltra.benavent@gmail.com)

**Palabras clave en español:** oseltamivir; gripe; Atención Primaria; ensayo clínico.

**Palabras clave en inglés:** oseltamivir; influenza; Primary Care; clinical trial.

Fecha de recepción: 24 de junio de 2020 • Fecha de aceptación: 10 de julio de 2020

Fecha de publicación del artículo: 29 de julio de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:33

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Oltra Benavent M, Ochoa Sangrador C. Débil evidencia a favor de oseltamivir en el tratamiento del síndrome gripal en Atención Primaria. Evid Pediatr. 2020;16:33.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:33>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

# Débil evidencia a favor de oseltamivir en el tratamiento del síndrome gripal en Atención Primaria

Oltra Benavent M<sup>1</sup>, Ochoa Sangrador C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Patología Infecciosa Infantil. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

Correspondencia: Manuel Oltra Benavent, oltra.benavent@gmail.com

**Artículo original:** Butler CC, van der Velden AW, Bongard E, Saville BR, Holmes J, Coenen S, *et al.* Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395:42-52.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el tratamiento añadido con oseltamivir de pacientes afectados de síndrome gripal en Atención Primaria acelera la recuperación en una media de 1 día, siendo de 2 a 3 días en pacientes con mayor edad, síntomas más graves, comorbilidades y mayor duración de la clínica previa.

**Comentario de los revisores:** la intervención es aplicable a la población atendida en Atención Primaria en nuestro medio. El tamaño del efecto es moderado, incluso en subgrupos de riesgo, y de importancia más social-laboral que clínica. La calidad de la evidencia es moderada, aunque el nivel de recomendación va a depender de los resultados de coste-beneficio-riesgo.

**Palabras clave:** oseltamivir; gripe; Atención Primaria; ensayo clínico.

## Weak evidence in favour of oseltamivir in the treatment of influenza-like illness in primary care

### Abstract

**Authors' conclusions:** treatment of patients affected by influenza-like illness in primary care with oseltamivir accelerates the recovery in an average of 1 day, being from 2 to 3 days in patients with older age, more severe symptoms, comorbidities and longer duration of previous symptoms.

**Reviewers' commentary:** the intervention is applicable to the population attended in Primary Care in our setting. The size of the effect is moderate, even in risk subgroups, and its importance is more social and work-related than clinical. The quality of the evidence is moderate, although the level of recommendation will depend on the cost-effectiveness results.

**Key words:** oseltamivir; influenza; primary care; clinical trial.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar si el tratamiento con oseltamivir en Atención Primaria (AP) con síndrome gripal reduce el tiempo de recuperación de la actividad habitual.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, pragmático e independiente. Análisis por intención de tratar.

**Emplazamiento:** participan 209 centros de AP organizados en 21 nodos de investigadores de 15 países europeos.

**Población de estudio:** mayores de un año de edad atendidos en AP por síntomas gripales durante las temporadas de gripe de 3 años consecutivos. Los criterios de exclusión fueron insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, indicación inmediata de antivirales u hospitalización, alergia a oseltamivir, programación de cirugía o anestesia en las siguientes 2 semanas, esperanza de vida menor a 6 meses, enfermedad hepática grave, imposibilidad de aleatorización en las primeras 72 horas de inicio de clínica, necesidad de vacunación con virus vivos atenuados en la siguiente semana. De un total de 5501 pacientes elegibles, se excluyeron 2235. Se definió síndrome gripal a la clínica de fiebre con al menos un síntoma respiratorio (tos,

odinofagia o congestión nasal) y un síntoma sistémico (cefalea, dolor muscular o sudores y escalofríos). Los pacientes fueron estratificados antes de la aleatorización en 36 subgrupos en base a la combinación de edad, gravedad de la clínica, presencia o no de comorbilidades y duración de la clínica desde el inicio menor de 48 horas o entre 48 y 72 horas. Un 8-10% de pacientes incluidos en el estudio estaban vacunados de gripe en cada temporada epidémica.

**Intervención:** se aleatorizaron 3266 pacientes (448 menores de 12 años), 1629 en el grupo de intervención (GI) y 1637 en el grupo de control (GC). Hubo 91 pérdidas o abandonos en el GI y 104 en el GC. Todos los pacientes recibieron tratamiento habitual. El GI recibió además tratamiento antiviral con oseltamivir a dosis estándar durante 5 días. El GC no recibió placebo. La evaluación de las variables fue por cumplimentación de un diario entregado a los pacientes. En 3059 pacientes aleatorizados se realizó prueba de detección genética con reacción en cadena de polimerasa en tiempo real de 21 microorganismos que incluía gripe A y B, cuyos resultados se ocultaron hasta el final del estudio.

**Medición del resultado:** la variable principal fue el tiempo hasta la recuperación (variable de tipo supervivencia), definido como la vuelta a su actividad habitual, aun con presencia de síntomas calificados como menores (fiebre, cefalea o dolor muscular), en cada uno de los subgrupos. Las variables secundarias se analizaron solo en el grupo total. La evaluación de las variables fue por cumplimentación de un diario entregado a los pacientes. La estimación del tamaño muestral fue de entre 2500 y 4500 pacientes, para una potencia estimada de 80% para detectar una media de 1 a 2 días de beneficio de oseltamivir (desviación típica no informada). Se utilizó un modelo de análisis de regresión bayesiano de supervivencia exponencial por partes para calcular el cociente de riesgos instantáneos (CRI; *hazard ratio* [HR]) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95), considerando que un valor >1 significa una recuperación más rápida. Se realizó un análisis bayesiano de probabilidad posterior de superioridad de la intervención, considerándose de al menos 0,975. El resultado final se expresó en media de días recuperados. Se comprobó la robustez del análisis primario con estimador de Kaplan Meier y regresión de Cox.

**Resultados principales:** la media estimada de días de beneficio en la recuperación en el GI para el total fue de 1,02 días (IC 95: 0,74 a 1,31), correspondiendo a un CRI (HR) de 1,29 (IC 95: 1,20 a 1,39). Para los 36 subgrupos el CRI (HR) osciló entre 1,13 y 1,72. En los menores de 12 años el CRI (HR) fue 1,35 (IC 95: 1,17 a 1,56), con una reducción de 0,96 días (IC 95: 0,51 a 1,43). Los CRI (HR) variaban con tendencia creciente de menor a mayor gravedad, ausencia a presencia de comorbilidad y tiempo desde inicio de síntomas menor o mayor de 48 horas, entre 1,31 (IC 95: 1,10 a 1,56) a 1,72 (IC 95: 1,32 a 2,23). Igualmente, la media de días varió con la misma tendencia entre los 0,70 (IC 95: 0,30 a 1,20) y los 2,70 (IC 95: 1,40 a 4,20) días. Globalmente, no hubo diferencias en las estimaciones de riesgo de los pacientes con gripe confir-

mada (52%). El análisis de las variables secundarias no identificó diferencias significativas entre GC y GI. La incidencia de nuevos síntomas como vómitos y náuseas, o su empeoramiento, y de efectos adversos importantes no fue significativa. La probabilidad posterior demostró superioridad de oseltamivir en 30 de los 36 subgrupos.

**Conclusión:** el tratamiento añadido con oseltamivir de pacientes afectos de síndrome gripal en AP acelera la recuperación en una media de 1 día, siendo de hasta 2,7 días en los pacientes con síntomas más graves, comorbilidades y mayor duración de la clínica previa.

**Conflicto de intereses:** varios investigadores han recibido financiación, no relacionadas con la investigación, de compañías farmacéuticas, algunas comercializadoras de oseltamivir.

**Fuente de financiación:** financiado por el European Commission's Seventh Framework Programme. El ensayo se registró con el número ISRCTN 27908921.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** diversas guías recomiendan oseltamivir en adultos y niños<sup>1,2</sup> con sospecha o confirmación de gripe y factores de riesgo, basadas en metanálisis<sup>3,4</sup>, que muestran una reducción del tiempo hasta la mejoría de síntomas para gripe sospechada y confirmada, en adultos de 17,8 y 25,2 horas (4328 pacientes) y en población pediátrica de 8,4 y 17,6 horas (2561 pacientes). Sin embargo, existen dudas sobre la importancia clínica de este efecto y de su aplicabilidad en la práctica clínica.

**Validez o rigor científico:** es un ensayo clínico con una correcta definición de la población de estudio, intervención y medidas de efectos. El tamaño de la muestra es amplio y suficiente para el estudio de subgrupos. Las pérdidas prealeatorización (40%) podrían limitar su validez externa. La intervención de tratamiento con oseltamivir es factible en el ámbito ambulatorio. La variable principal de reducción de tiempo para volver a la actividad habitual tiene un interés más social o laboral que meramente clínico, considerando que hubo pacientes que mantenían fiebre, cefalea o dolor muscular. Existe aleatorización con ocultación de la secuencia. No hay enmascaramiento, lo que podría interpretarse como un aspecto tanto negativo, por efecto placebo, como positivo, al estar más acorde con la práctica real, aunque es muy probable que haya sesgado la valoración del efecto, en gran parte subjetiva. Las pérdidas en el seguimiento fueron del 6%, aunque solo el 80% completaron el tratamiento en el GI. El modelo estadístico empleado es el adecuado para comparar y cuantificar una variable que depende del tiempo además de la intervención, y controla correctamente la interacción proporcional de otras covariables, como confirmación de gripe, no equilibradas en la aleatorización. El análisis por intención de tratar aumenta la validez de los resultados.

**Importancia clínica:** la media en la reducción de tiempo hasta la recuperación en el grupo total fue de 1,02 días y de 2,3 a 3,2 días en el subgrupo de mayores de 65 años con comorbilidades, clínica moderada a grave e inicio superior a 48 horas. En los menores de 12 años la reducción fue globalmente de 0,96 días, siendo de 0,7 días para los que no tenían comorbilidades, presentaban enfermedad leve e iniciaban el tratamiento antes de 48 horas. Estudios previos también han mostrado superioridad de oseltamivir respecto a placebo con reducciones de tiempo, aunque con estimaciones de tiempo hasta mejoría inferiores en los casos sin gripe confirmada<sup>3,4</sup>. El efecto es moderado y no crítico, pues el análisis de variables secundarias no encuentra diferencias en efectos más importantes como la hospitalización o complicaciones como neumonía. Ni los efectos secundarios clínicos (náuseas y vómitos) ni su duración fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. Tampoco lo fueron los escasos efectos adversos importantes. Sorprende que no se hayan observado diferencias entre los casos con y sin gripe confirmada, así como el hecho de que los que inician el tratamiento más tarde tengan mayor reducción de riesgo, hallazgos discordantes con lo observado en estudios previos. Aunque se realizó estudio de coste-beneficio-riesgo, no se publica en este artículo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la población de estudio es similar a la que encontramos en la asistencia en AP en temporada gripal. Aunque el diseño pragmático del ensayo apoya su aplicabilidad, no se muestra un beneficio clínico relevante para el paciente en aspectos críticos ni importantes.

Tratándose de una enfermedad aguda autolimitada sin tratamiento antiviral, el beneficio de la reducción de días para la recuperación de la actividad habitual tiene una relevancia social y laboral a tener en cuenta. Finalmente, la decisión del clínico deberá ponderarse con los resultados de coste-beneficio-riesgo cuando estén disponibles.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centres for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. En: Centres for Disease Control and Prevention [en línea] [consultado el 23/07/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
2. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. Oseltamivir para el tratamiento de gripe en niños y adolescents. *An Pediatr*. 2019;90:317.e1-317.e8.
3. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2015;385:1729-37.
4. Malosh RE, Martín ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2018; 66:1492-500.