

# Eficacia y seguridad de los antivirales en el tratamiento de la gripe pandémica

J. C. BUÑUEL ÁLVAREZ

*Pediatra. Área Básica de Salud Girona-4 (Institut Català de la Salut)*

## Eficacia y seguridad de los antivirales en el tratamiento de la gripe pandémica

En abril de 2009 se diagnosticaron de forma casi simultánea en México y Estados Unidos los primeros casos de gripe pandémica (H1N1) 2009<sup>1,2</sup>. Desde entonces, la enfermedad se ha extendido por todo el planeta, lo que motivó la decisión, por parte de la Organización Mundial de la Salud, de elevar la alerta de pandemia hasta la fase 6 el 11 de junio<sup>3</sup>. Desde abril hasta la actualidad han transcurrido los meses suficientes para saber que la gripe pandémica es una enfermedad muy frecuente, pero leve. De forma similar a la gripe estacional, la gripe pandémica es más frecuente en niños y adolescentes (dos tercios de los casos se producen en este grupo de edad), pero, afortunadamente, es precisamente en ellos donde la mortalidad es menor.

La alarma desatada durante las primeras semanas de aparición de la enfermedad motivó que se pensara en la utilización de los inhibidores de la neuraminidasa (IN), cuyo efecto ha sido estudiado en la gripe estacional, para el tratamiento de los casos de gripe pandémica y para la profilaxis postexposición.

¿Qué sabemos de estos fármacos? Recientemente se han publicado dos estudios: un metaanálisis de ensayos clínicos publicado en el *British Medical Journal*<sup>4</sup> (sus autores no presentaban conflicto de intereses) y un estudio observacional retrospectivo (esponsorizado por el fabricante del fármaco) sobre la efectividad de los IN en niños con factores de riesgo<sup>5</sup>.

Shun Shin et al.<sup>4</sup> estudiaron la eficacia de los antivirales oseltamivir y zanamivir en niños con gripe estacional, tanto para el tratamiento de la enfermedad como para la profilaxis postexposición. Respecto al tratamien-

to, los autores concluyeron que los IN produjeron una discreta disminución de la duración de la enfermedad (0,5 a 1,5 días); los antivirales no fueron eficaces para reducir diversas complicaciones de la gripe estacional: no se constató efecto alguno para la reducción de la otitis media aguda secundaria a enfermedad gripal (diferencia de riesgos [DR]: 0,01; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0,04 a 0,02), ni para la reducción de la incidencia de reagudizaciones asmáticas (DR: -0,05; IC 95%: -0,15 a 0,05) ni para la reducción de consumo de antibióticos (DR: -0,06, -0,13 a 0,01). Si se constató un efecto discreto para la profilaxis postexposición, siendo necesario tratar con IN a 13 contactos de un caso para conseguir prevenir el desarrollo de la enfermedad en uno (IC 95%: 9 a 20).

Se registró una mayor incidencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales (vómitos), en niños que recibieron oseltamivir (DR: 0,05; IC 95%: 0,02 a 0,09; número necesario de pacientes que reciben tratamiento para que en uno se presenten vómitos: 20). Otro estudio ha revelado una incidencia del 40% de efectos secundarios gastrointestinales y del 18% de efectos neuropsiquiátricos leves<sup>6</sup>.

Piedra et al.<sup>5</sup> realizaron su estudio en niños con factores de riesgo (uno o varios de los siguientes: trasplantados, VIH positivos, tratamiento con quimioterapia anti-neoplásica ( $\geq$  una dosis de quimioterapia en un plazo de seis meses previo al diagnóstico de gripe), neuropatías crónicas, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas (asma en tratamiento con broncodilatadores y corticoides) y enfermedades neuromusculares crónicas.

Se midieron diversos resultados de interés clínico, transcurridos 14 días del diagnóstico de gripe: no se constató efecto para prevenir la evolución a neumonía (*hazard ratio* ajustada [HRa]: 0,55; IC 95%: 0,29 a 1,03) ni disminución en el número de ingresos hospitalarios por esta enfermedad (HRa: 0,49; IC 95%: 0,09 a 2,49). Sí se constató un efecto positivo sobre la incidencia de otitis media (HRa: 0,69; IC 95%: 0,48 a 0,99) y sobre «otras enfermedades respiratorias distintas de neumonía» (HRa: 0,74; IC 95%: 0,63-0,87). Cuando los autores agruparon todas las posibles causas de hospitalización (otras enfermedades respiratorias distintas de neumonía, hipovolemia, enfermedades gastrointestinales, infecciones) constataron cierto efecto beneficioso de los IN: HRa: 0,33; IC 95%: 0,13 a 0,83. Se ha de destacar, respecto a este último resultado, que el porcentaje de ingresos en el grupo IN fue de 0,6% mientras que en el grupo que no recibió estos fármacos fue 1,3%, poniendo de manifiesto, una vez más, que significación estadística no es lo mismo que importancia clínica.

A la vista de los resultados expuestos, y con el nivel de conocimiento que sobre la gripe pandémica disponemos en la actualidad, añadiendo además que los estudios comentados están realizados en pacientes con gripe estacional, se ha de ser extremadamente prudente en el uso de estos fármacos. Los datos procedentes de una revisión sistemática elaborada por investigadores independientes<sup>4</sup> pone de manifiesto que sólo cabe esperar un acortamiento en la duración de los síntomas de entre 12 y 36 horas. Los datos de Piedra et al.<sup>5</sup>, procedentes de la explotación retrospectiva de una base de datos en niños de riesgo, no ponen de manifiesto un gran efecto en niños pertenecientes a grupos de riesgo.

¿Qué podemos recomendar entonces? A la vista de los resultados actualmente disponibles no hay pruebas que justifiquen el uso masivo de IN en niños que no pertenecen a grupos de riesgo. En cuanto a los que sí pertenecen, los resultados son poco concluyentes y procedentes de estudios observacionales con elevado

riesgo de sesgo. En algunos de estos niños se ha observado algún efecto beneficioso para alguna de las variables estudiadas. Por todo ello, y hasta que se disponga de estudios experimentales correctamente diseñados y realizados en niños con gripe pandémica, parece prudente reservar el uso de IN a los niños que pertenecen a grupos de riesgo individualizando la decisión en cada caso concreto teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad de base y la gravedad de la enfermedad gripal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A(H1N1) infections-California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:435-7 [consultado el 13-08-09]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a7.htm>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(Dispatch):1-3 [consultado el 13-08-09]. Disponible en: [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm)
- Organización Mundial de la Salud. Declaración de la Directora General de la OMS a la prensa [publicado el 11-06-09] [consultado el 12-08-09]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/>.
- 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.
- Piedra P, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124:170-8.
- 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), an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill* 2009;14:19287 [consultado el 18-09-09]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19287>.