

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

## Artículos valorados críticamente

### El uso simultáneo de dos antivirales no aporta ventajas en el tratamiento de la gripe en adultos

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Juanes de Toledo B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

<sup>2</sup>Equipo de Atención Primaria El Espinillo. Área 11. Madrid (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, [m.a.rodriigo@telefonica.net](mailto:m.a.rodriigo@telefonica.net)

**Palabras clave en inglés:** influenza, human; oseltamivir; drug resistance; zanamivir; antiviral agents; neuraminidase antagonists.

**Palabras clave en español:** gripe humana; oseltamivir; resistencia a fármacos; zanamivir; agentes antivirales; antagonistas de la neuraminidasa.

Fecha de recepción: 24 de enero de 2011 • Fecha de aceptación: 9 de febrero de 2011

Fecha de publicación en Internet: 23 de febrero de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:19.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M, Juanes de Toledo B. El uso simultáneo de dos antivirales no aporta ventajas en el tratamiento de la gripe en adultos. Evid Pediatr. 2011;7:19.

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=2011;7:19>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# El uso simultáneo de dos antivirales no aporta ventajas en el tratamiento de la gripe en adultos

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Juanes de Toledo B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

<sup>2</sup>Equipo de Atención Primaria El Espinillo. Área 11. Madrid (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodrigo@telefonica.net

**Referencia bibliográfica:** Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A *et al.* Efficacy of Oseltamivir-Zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010;7(11):e1000362.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la combinación de oseltamivir y zanamivir para el tratamiento de la gripe A estacional con serotipo predominante H3N2 es menos eficaz que la monoterapia con oseltamivir y no mejor que la monoterapia con zanamivir. Se recomienda la monoterapia con oseltamivir para el tratamiento de la gripe con estas características.

**Comentario de los revisores:** la terapia combinada con oseltamivir y zanamivir no es una opción para el tratamiento de la gripe en adultos; y se desconoce su papel en la prevención de resistencias.

**Palabras clave:** gripe humana; oseltamivir; resistencia a fármacos; zanamivir; agentes antivirales; antagonistas de la neuraminidasa.

## Simultaneous use of two antiviral drugs does not provide advantages in the treatment of influenza in adults

### Abstract

**Authors' conclusions:** oseltamivir-zanamivir combination for seasonal influenza A mainly type H3N2 virus infection has lower efficiency than oseltamivir monotherapy, and no better than zanamivir monotherapy. Thus oseltamivir monotherapy should be the recommended for this type influenza disease.

**Reviewers' commentary:** combination therapy with oseltamivir and zanamivir is not an option for the treatment of influenza in adults with no known role in the prevention of resistance.

**Keywords:** influenza, human; oseltamivir; drug resistance; zanamivir; antiviral agents; neuraminidase antagonists.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** comparar la eficacia virológica (EV) a corto plazo y la eficacia clínica (EC) del tratamiento combinado oseltamivir-zanamivir (OZ) frente a monoterapia con oseltamivir (O) o zanamivir (Z) en pacientes extrahospitalarios con gripe (G).

**Diseño:** estudio aleatorizado controlado doble ciego.

**Emplazamiento:** consultas externas de medicina general en Francia.

**Población de estudio:** adultos mayores de 18 años que consultaron por síntomas gripales con menos de 36 horas de duración, con fiebre  $\geq 38$  °C, uno o más síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta), uno o más síntomas generales (cefalea, mareo, mialgia, sudoración, escalofríos o fatiga) y un test rápido nasal positivo para influenza A (TRNIA+). Se excluyeron los

pacientes vacunados de la gripe en ese año, exacerbación reciente de un EPOC, asma, enfermedad crónica grave o historia de depresión.

**Intervención:** una vez incluidos en el estudio se recogió un TRNIA. Se realizó la aleatorización mediante listados generados por ordenador, generándose también códigos aleatorizados que se facilitaron a la farmacia del hospital para preparar unidades de tratamiento indistinguibles externamente. Se administraron tres tratamientos: 1) oseltamivir oral y zanamivir inhalado (OZ), 2) oseltamivir oral y placebo inhalado (OP) y 3) zanamivir inhalado y placebo oral (ZP). Se recogió un nuevo TRNIA en domicilio el día 2 de tratamiento. Los pacientes fueron reevaluados por su médico a los siete días y se contactó con ellos por teléfono a los 14 días.

**Medición del resultado:** la variable de resultado principal fue la eficacia virológica medida como número de pacientes con

menos de 200 cgep/μl medidas por RT-PCR en el día 2 de tratamiento. Como variables secundarias se analizaron: disminución logarítmica de la carga viral en el día 2, tiempo hasta la resolución de síntomas, número de pacientes con mejoría sintomática a los cinco días, puntuación de síntomas al final del tratamiento e incidencia de complicaciones secundarias de la gripe. Estas variables se recogieron mediante un autorregistro realizado por el paciente dos veces al día durante los cinco primeros días y una vez al día a partir de entonces. Se consideró mejoría/resolución de síntomas cuando estos tuvieron un valor de 0 o 1 sobre 3. También se controló el cumplimiento del tratamiento. El tamaño muestral se calculó en base a la variable principal.

**Resultados principales:** se incluyó a un total de 541 pacientes (192 en el grupo OZ, 176 en el OP y 173 en el ZP), con una edad media de 39 años y características generales similares en los grupos. Se confirmó gripe A en un 83%, apareciendo el serotipo H3N2 en más del 85% de las muestras. Se encontró una eficacia virológica de un 52,6% en el grupo OZ, de 62,5% en O (ZO vs. O: -9,9%;  $p = 0,0055$ ) y de 40% en Z (ZO vs. Z: +12,1%;  $p = 0,020$ ). Los resultados fueron similares al analizar la disminución del log10 de la carga viral. Desde el punto de vista clínico, la resolución de la enfermedad se produjo antes en el grupo O frente a OZ (3 días vs. 3,5 días;  $p = 0,018$ ) y no hubo diferencias entre Z y OZ (3,5 días vs. 4 días;  $p = 0,78$ ). La puntuación clínica a los cinco días fue menor en O que en OZ (2 vs. 3;  $p = 0,0006$ ) e igual en Z que en OZ. Se encontraron efectos secundarios graves en cuatro pacientes, en dos relacionados con OZ (cefalea intensa y edema facial) y uno con O (vómitos).

**Conclusión:** en cuadros gripales producidos mayoritariamente por virus influenza A H3N2 la asociación de OZ es menos efectiva que la monoterapia con O y no más eficaz que la monoterapia con Z. En estas condiciones epidemiológicas gripales el O sería el tratamiento de elección.

**Conflictos de intereses:** cinco de los 14 autores del trabajo han tenido relación con GSK o Roche.

**Fuente de financiación:** beca del Ministerio de Salud de Francia, que no intervino en ninguna etapa del estudio. Los antivirales fueron cedidos por los laboratorios Glaxo-SmithKline y Roche.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el papel de los antiviricos en el tratamiento de la gripe infantil es muy discutido. Las publicaciones disponibles demuestran que producen un acortamiento de los síntomas, no reducen la hospitalización ni la mortalidad debida a la gripe y tienen un pequeño efecto sobre las exacerbaciones del asma o el uso de antibióticos<sup>1-3</sup>. La eficacia es similar en adultos sanos<sup>4</sup>. Este estudio se diseñó sobre la hipótesis teórica de que la combinación de dos antivirales podría disminuir con más eficacia la carga viral, el periodo de diseminación o la gravedad de la

enfermedad que la monoterapia con cada uno por separado. De esta forma se podría reducir la tasa de ataque y el riesgo de selección de cepas resistentes.

**Validez o rigor científico:** a pesar de que el estudio se suspendió de forma precoz debido a la pandemia de gripe A H1N1 de 2009 incluyendo solo 541 de los 900 pacientes propuestos, el diseño y los grupos similares fueron adecuados. Los pacientes a los que no se realizó el TRNIA se consideraron como fallo de tratamiento. Se hizo un análisis por intención de tratar del total de pacientes incluidos (541), aunque también se hizo el análisis en pacientes con gripe confirmada (447), y ambos fueron similares. Las pérdidas, aunque elevadas (12 al 16%), estarían dentro del rango admisible. Tal y como los autores reconocen, la muestra recogida el día 2 de tratamiento no descarta la posibilidad de que aparezcan resistencias posteriores. El tamaño de la muestra podría ser escasa para demostrar diferencias clínicas.

**Interés o importancia clínica:** los resultados muestran una EV superior del O, con una reducción del 10% en relación con OZ y de un 22,5% en relación con Z. Esta EV se traduce en resolución clínica de 12 horas antes de O en relación a OZ o de 24 horas frente al Z, con escasa EC. Dado que la muestra fue calculada en función de la EV puede quedar la duda de si aumentando la muestra para poder demostrar diferencias clínicas los resultados serían diferentes, pero a la vista de este estudio parece poco probable. No existen otras publicaciones de terapia antiviral combinada. El problema principal del estudio reside en la dificultad para generalizar los resultados al tratarse de población adulta sana con atención extrahospitalaria y un serotipo de virus concreto (H3N2), pues se conoce la distinta sensibilidad de los distintos serotipos de influenza a los antivirales.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** por el momento el manejo de la gripe estacional en la niños se apoya principalmente en el tratamiento sintomático. El papel de los antiviricos en la población infantil es dudoso y con escasa eficacia demostrada<sup>1-3</sup>. Parece poco probable que la asociación de antiviricos aporte ventajas al tratamiento monoterápico tanto en población adulta como infantil.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buñuel Álvarez JC, Gimeno Díaz de Aauri 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.
2. Esparza Olcina MJ. Los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento y la profilaxis de la influenza en niños: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. *Evid Pediatr.* 2009;5:91.

3. Aizpurua Galdeano P. ¿Qué evidencia existe sobre el uso de oseltamivir para el tratamiento de la gripe? *Evid Pediatr.* 2009;5:89.
4. Burch J, Corbett M. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:537-45.