

Gripe. Fármacos antivirales para el tratamiento y la prevención. Información complementaria.

Paloma Hernando Helguero [phernando.gapm08@salud.madrid.org]

Pediatra. Centro de Salud Ramón y Cajal [Servicio Madrileño de Salud, Área 8]. Alcorcón, Madrid.

Fecha de actualización: 11/10/2007

Guía_ABE_[anexo]_Gripe. Fármacos antivirales para el tratamiento y la prevención. Información complementaria (v.1/2007)

Cita sugerida: Hernando Helguero P. Gripe. Fármacos antivirales para el tratamiento y la prevención. Información complementaria (v.1/2007). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea][actualizado el 11/10/2007; consultado el *dd/mm/aaaa*]. Disponible en <http://infodoctor.org/gipi/>

Introducción y puntos clave

El virus de la gripe se ha reconocido como una causa significativa de morbilidad y mortalidad en adultos sanos, pero, en niños, la carga de la enfermedad ha sido mal documentada debido a sus síntomas inespecíficos, a la gran variedad de otros virus circulantes en las mismas fechas, a la ausencia de una prueba diagnóstica fácilmente accesible y a la percepción de que es una enfermedad benigna en la niñez. Sin embargo se ha comprobado que los niños son la fuente principal de introducción de la gripe en el domicilio. Durante los años epidémicos las tasas de ataque superan el 40% de los niños en edad preescolar y el 30% de los escolares. La vacunación sigue siendo el abordaje más eficaz y en ningún caso puede ser sustituida por los medicamentos antivirales objeto de este texto.

- La amantadina no se recomienda en la actualidad por la aparición de resistencias y por su mayor toxicidad.
- Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) administrados en los dos primeros días de inicio de la sintomatología, disminuyen la duración de la gripe no complicada en niños. El oseltamivir disminuye la incidencia de otitis media aguda en niños con gripe.
- No hay estudios específicos en niños de grupos de riesgo y los pacientes de riesgo incluidos en los ensayos clínicos lo son en número reducido lo que dificulta llegar a conclusiones significativas. No hay estudios de seguridad ni eficacia en menores de 12 meses.
- Los beneficios de los inhibidores de la neuraminidasa podrían mejorar con el uso de un test de diagnóstico rápido del virus influenza en atención primaria.
- La profilaxis con inhibidores de la neuraminidasa, en contactos familiares, disminuye la incidencia de la gripe en los contactos pediátricos.
- El oseltamivir se utiliza por vía oral y está aprobado para su utilización en mayores de un año. El zanamivir se utiliza por vía inhalada, desde los 5 años, pero no se recomienda en niños con enfermedades respiratorias crónicas (incluido asma). Ambos precisan receta pero no están financiados.

(se ofrece en este artículo información complementaria al texto principal sobre el tema incluido en la parte 2 de la Guía_ABE [www.infodoctor.org/gipi/guia_abe/guia_abe.htm])



Antivirales para la gripe; mecanismos de acción, resistencias, toxicidad		
	Adamantinas: amantadina y rimantadina	Inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir, oseltamivir
Mecanismo de acción	<p>Impiden el acceso del RNA viral a la célula</p> <p>Solo son efectivas frente al virus influenza tipo A</p>	<p>Son análogos del ácido siálico que se unen al receptor de la neuraminidasa del virus de la gripe impidiendo su unión, que se realiza por este receptor, a las células respiratorias</p> <p>Esta unión es necesaria para la replicación viral. Al impedir la replicación por un lado se impide que se llegue a una cantidad de virus suficiente para producir enfermedad y por otra parte se disminuye o impide el contagio</p> <p>La replicación del virus de la gripe tiene su pico a las 24-48 horas del inicio del enfermedad por lo que el inicio precoz del tratamiento es imprescindible para su eficacia</p> <p>Son activos frente a todos los subtipos de virus de la gripe. No son activos frente a otros virus respiratorios</p>
Resistencias	<p>Generan resistencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De forma rápida (solo precisan una mutación en un punto de la cadena de aminoácidos). Empieza la resistencia a los 2-3 días de tratamiento - Hasta en el 90 %de los casos - Cruzada entre los diferentes serotipos <p>Los pacientes inmunocomprometidos pueden seguir eliminando virus resistentes durante largo tiempo</p>	<p>Pueden inducirse en el laboratorio pero exigen múltiples pasos en cultivos celulares</p> <p>Es rara en la clínica. Se han detectado alrededor de 5% de cepas resistentes post-tratamiento, pero no se ha descrito la transmisión de virus resistentes entre personas. Podría ser más frecuente en los niños debido a que eliminan virus durante más tiempo</p> <p>Es un tema pendiente de evaluar en los estudios postcomercialización. Además los test de detección de resistencias no son óptimos en la actualidad</p> <p>En estudios en animales se ha visto que los virus mutantes resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa son menos infecciosos y patógenos que la cepa salvaje</p>
Toxicidad	<p>Sobre sistema nervioso central: irritabilidad, ansiedad, insomnio, dificultad de concentración... (hasta un 13% frente a un 4% del placebo). Los efectos son más graves en dosis más altas, en pacientes con insuficiencia renal, convulsiones y/o patología psiquiátrica</p> <p>Sobre aparato digestivo (nauseas y vómitos en un 3% de los pacientes frente al 1% del placebo)</p> <p>La amantadina tiene efectos anticolinérgicos y está contraindicada en glaucoma</p>	<p>Oseltamivir: solo los efectos digestivos (vómitos) han sido ligeramente superiores a placebo. La incidencia de otros efectos adversos ha sido similar, en los ensayos clínicos, a los observados en los grupos placebo</p> <p>Zanamivir: no se observaron diferencias significativas en la tasa de efectos adversos en los niños tratados con zanamivir en comparación a los tratados con placebo. Puede producir broncoconstricción y alteraciones respiratorias, por lo que no se recomienda en niños con enfermedad respiratoria crónica (incluido asma)</p>



Ensayos clínicos de eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe en niños (...)	
<p>No hay estudios de seguridad ni eficacia en menores de 12 meses de edad</p> <p>Estudios de toxicología animal han demostrado muertes de ratas de 7 días con dosis altas de oseltamivir. Podría estar relacionado con inmadurez de la barrera hematoencefálica</p>	
Mejora del tiempo hasta la resolución de la enfermedad	Observaciones
<p>Administrados en los dos primeros días de inicio de la sintomatología, ambos fármacos disminuyen la duración de la gripe no complicada, comparados con placebo</p> <p>El oseltamivir disminuyó la mediana de la duración de la enfermedad en un 26% (36 horas) en niños con gripe confirmada por el laboratorio y en un 17% (10 horas) en la población con sospecha clínica de gripe.</p> <p>El zanamivir disminuyó la mediana de la duración de la enfermedad en un 24% (1,25 días) en niños con gripe confirmada y en un 10% (0,5 días) en la población total</p> <p>Hay estudios con zanamivir en niños desde los 5 años y con oseltamivir desde 1 año de edad</p> <p>Comparando la eficacia según el tipo de virus parece que los datos no son tan concluyentes en el caso del oseltamivir para los virus de la gripe B</p>	<p>Cuando la prescripción de los inhibidores de la neuraminidasa se basa en una descripción clínica de caso los beneficios se reducen en la proporción a la especificidad de la definición de caso. En los ensayos clínicos la especificidad vario del 54% al 73%. En atención primaria la precisión del diagnóstico puede ser menor. Por ejemplo en el Reino Unido durante tres estaciones de invierno sucesivas, en los niños diagnosticados de enfermedad tipo gripal y que fueron enviados para vigilancia virológica solo se detectó virus influenza en el 30-39% de los cultivos nasofaríngeos</p> <p>Los beneficios de los inhibidores de la neuraminidasa podrían mejorar con el uso de un test de diagnóstico rápido</p> <p>Además el tratamiento debe empezarse tan pronto como sea posible (los datos de los estudios son con tratamientos iniciados en la primeras 48 horas del inicio de los síntomas) y en niños que acudieron en el Reino Unido con sintomatología gripal durante una temporada de invierno, el 64% lo hicieron con más de dos días desde el inicio de la enfermedad</p>
Prevención de complicaciones	Observaciones
<p>Con oseltamivir se ha visto una disminución de la incidencia de otitis media aguda, frente a placebo en niños con gripe diagnosticada por laboratorio (44% en niños de 1 a 12 años y 56% en niños de 1 a 5 años). No hay datos de la población total. El NNT (numero necesario de niños a tratar) para prevenir un caso sería de 11 y si se restringiera a niños menores de 5 años sería solo 5. Incluso los beneficios pueden aumentar seleccionando niños de mayor riesgo de otitis (niños de 1 a 2 años o niños con otitis recurrentes)</p> <p>También disminuyó la incidencia de complicaciones diagnosticadas por un médico que requerían el uso de antibióticos en un 40% y el uso general de antibióticos en un 24%. Son datos de niños con gripe confirmada. No ofrecen datos de población total</p> <p>Con zanamivir se observó una tendencia a la disminución de la incidencia de complicaciones y de uso de antibióticos sin significación estadística</p> <p>Estudios en adultos sanos refieren la disminución de las neumonías en un 50% frente a placebo</p>	<p>La reducción de las complicaciones puede ser mayor con el oseltamivir debido a que su metabolito activo proporciona un 80% de biodisponibilidad sistémica después de la dosificación oral en adultos con buena penetración en la mucosa del oído y los senos</p> <p>Sin embargo, el zanamivir, que se administra inhalado consigue concentraciones altas en pulmón pero solo un 10% de absorción sistémica</p> <p>También para la reducción de complicaciones es importante valorar la disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido ya que los beneficios se reducirán proporcionalmente de acuerdo con la especificidad del diagnóstico clínico de la infección gripal. Si se supone una especificidad del 50%, el NNT para prevenir una otitis se duplica a 22</p>



Ensayos clínicos de eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe en niños (../...)	
Pacientes de grupos de alto riesgo para la gripe	Observaciones
<p>No hay estudios específicos en niños de grupos de riesgo y los pacientes de riesgo incluidos en los ensayos lo son en número muy reducido lo que dificulta llegar a conclusiones significativas</p> <p>La reducción de la enfermedad en los niños con asma incluidos en los ensayos fue de solo un 7.7% (10 horas) y sin significación estadística</p> <p>Parece que con oseltamivir podría reducirse la frecuencia de exacerbaciones de asma iniciando el tratamiento en las primeras 24 horas (datos sin análisis estadístico) y también se ha visto una mejora del FEV1 al sexto día (un 10,8% frente a un 4,7% en el grupo de placebo)</p> <p>En pacientes adultos de grupos de alto riesgo para complicaciones de la gripe los estudios también son limitados. Parece que disminuye la tasa de ingresos frente a placebo pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. El grupo de pacientes adultos de riesgo no fue suficiente para valorar si se producía también en ellos disminución de la incidencia de neumonías</p>	<p>Dada la mayor tasa de complicaciones de la gripe en niños con enfermedades crónicas, y si se supone un efecto fijo, los beneficios de los inhibidores de la neuraminidasa en estos niños de riesgo deberían ser mayores que en la población general y si los factores económicos son el limitante, los inhibidores de la neuraminidasa podrían destinarse a estos niños. Sin embargo la presuposición de un efecto fijo puede no ser cierta</p> <p>La mejoría con oseltamivir no tiene significación estadística y la mejora observada en la función pulmonar tiene una dudosa importancia clínica</p> <p>Del zanamivir no tenemos datos y no se recomienda para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas</p> <p>Por tanto las pruebas actuales no apoyan la prescripción preferencial de este tratamiento en niños de riesgo</p>

Ensayos clínicos de eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la gripe en niños
<p>Los inhibidores de la neuraminidasa no son un sustituto de la vacunación antigripal</p>
<p>La profilaxis con oseltamivir en contactos familiares disminuyó la incidencia de la gripe en los contactos pediátricos en un 64% (p=0,019) (7% en los tratados y 19% en los controles) pero, si sólo se consideran los contactos pediátricos de los casos índice en los que había confirmación de laboratorio, esta disminución baja al 55% y no es estadísticamente significativa. Una razón de este efecto moderado pareció ser que algunos contactos ya eran positivos a la infección por virus influenza cuando se dio la profilaxis</p> <p>Un análisis retrospectivo de aquellos contactos con cultivo negativo confirmado al inicio del tratamiento informa de una eficacia protectora de cerca del 80% (p=0,021). En la práctica clínica no es posible hacer esa distinción</p> <p>Zanamivir fue estudiado en la profilaxis postexposición en familias con niños de 5 o mas años, tratando a la familia y al caso índice. En las familias con el caso índice positivo al virus de la gripe, el número de familias con un miembro clínicamente sintomático disminuyó el 72%</p> <p>No hay estudios en niños con factores de riesgo</p>
<p>En estudios de adultos sanos se ha visto que la eficacia para prevenir gripe, con fiebre y confirmada por el laboratorio es de algo mas del 80%. También han sido eficaces en la prevención de gripe en contactos familiares</p> <p>La experiencia es escasa en pacientes en instituciones y no hay estudios en inmunocomprometidos ni pacientes con enfermedades crónicas</p>



Recomendaciones de uso de los antivirales para la prevención y tratamiento (...)			
Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) [http://pediatrics.aappublications.org/]; National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov/]; Sociedad Pediátrica Canadiense (CPS) [www.cps.ca]		Nivel de evidencia y fuerza de la recomendación (CPS)	
No recomiendan la amantadina para tratamiento ni profilaxis de la gripe en niños en la actualidad		I-A	
No recomiendan tratamiento con antivirales en menores de 1 año		III-D	
Recomiendan los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento	Niños con gripe moderada o grave que puedan beneficiarse de la disminución de la duración de la sintomatología	I-A
		Gripe de cualquier gravedad en niños de alto riesgo (la AAP independientemente de su estado vacunal y la CPS si no están vacunados o se espera que la respuesta a la vacuna haya sido insuficiente)	III-B
	... la prevención	Niños de alto riesgo durante las dos semanas posteriores a la vacunación si es en época de gripe activa en la comunidad (dos semanas después de la segunda dosis en los que se vacunan por primer año)	III-B
		Niños de alto riesgo en los que la vacuna este contraindicada (por alergia al huevo) o se sponga respuesta insuficiente (inmunodeprimidos). Profilaxis estacional	III-C
		Familiares o trabajadores sanitarios que no estén vacunados y puedan tener contacto con niños de alto riesgo no inmunizados o con niños menores de 6 meses. Profilaxis estacional	
		Niños y adultos no inmunizados en caso de brote en instituciones cerradas en las que haya niños de alto riesgo. Hasta el control del brote	II-B
		Como suplemento de la inmunización en niños de alto riesgo. Profilaxis estacional	III-B
		Profilaxis post-exposición en brote familiar (con tratamiento del caso índice)	I-A
		Niños de alto riesgo y sus contactos familiares y cercanos cuando el tipo de virus de ese año no este incluido en las cepas vacunales de esa temporada. Profilaxis estacional	I-B
	Recomiendan el inicio del tratamiento en las primeras 48 horas		I-A
Si no es posible iniciar el tratamiento en las primeras 48 horas, recomiendan no darlo salvo en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedad respiratoria grave progresiva		III-C	
Consideran niños de riesgo	<p>Niños sanos de 12 a 24 meses de edad (son de alto riesgo los de 6 a 12 meses pero el tratamiento no está indicado en este grupo de edad)</p> <p>Niños mayores de 2 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma u otras enfermedades pulmonares crónicas - Enfermedad cardiaca inestable hemodinámicamente - Inmunodepresión por enfermedad o tratamiento inmunosupresor (incluye VIH) - Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías - Enfermedades que requieren tratamiento con aspirina de forma crónica 		



Recomendaciones de uso de los antivirales para la prevención y tratamiento (...)

- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedades metabólicas crónicas como la diabetes mellitus
- Afectación neuromuscular, convulsiva o cognitiva que pueda comprometer el manejo de secreciones respiratorias

Bibliografía

Allen UD, Aoki FY, Stiver HG, for the Canadian Paediatric Society and the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(5):273-84.

American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics.* 2007;119 (4):852-60. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/119/4/852> (evaluación por NGC en www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10719&nbr=005582&string=influenza)

Canadian Paediatric Society. Position Statement. The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners. *Paediatr Child Health.* 2006;11(8):520-2. Disponible en www.cps.ca/english/statements/ID/ID06-04.htm

CDC. Prevencion and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR.* 2007;56(RR6):1-54. Disponible en www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm

Guía de prescripción terapéutica (GPT). Información de medicamentos autorizados en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [en línea][consultado el 10/07/2007]. Disponible en www.agemed.es/profHuman/gpt/home.htm

Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, et al. Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.).

Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *N Engl J Med.* 2005;353:1363-73.

National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. *Tecnological Appraisal Guidance No 58*, Feb 2003, Review date 2007. [en línea][consultado el 10/07/2007]. Disponible en www.nice.org.uk

Relenza®. Ficha técnica. Disponible en <https://smaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do>

Tamiflu®. Ficha técnica. Disponible en www.emea.europa.eu/humendocs/PDFs/EPAR/tamiflu/H-402-pl-es.pdf

Notas: la *Guía ABE* se actualiza al menos 1 vez al año. Próxima revisión prevista en 2008. Los autores y editores recomiendan aplicar estas recomendaciones con sentido crítico en función de la experiencia del médico, de los condicionantes de cada paciente y del entorno asistencial concreto; así mismo se aconseja consultar también otras fuentes para minimizar la probabilidad de errores. Texto dirigido exclusivamente a profesionales.

[Ⓞ] Más información en: <http://infodoctor.org/gipi/>

[✉] Comentarios y sugerencias en: laguiaabe@gmail.com

Con la colaboración de:



[©] Guía_ABE, 2007. ISBN: 978-84-95028-65-5