

Inhibidores de neuraminidasa para influenza: una revisión sistemática y meta análisis de datos regulatorios y de mortalidad

Carl J Heneghan, Igho Onakpoya, Mark A Jones, Peter Doshi, Chris B Del Mar, Rokuro Hama, Matthew J Thompson, Elizabeth A Spencer, Kamal R Mahtani, David Nunan, Jeremy Howick and Tom Jefferson.

Los antivirales oseltamivir y zanamivir, que pertenecen al grupo farmacológico de Inhibidores de la neuraminidasa (IN), fueron comprados en gran cantidad, almacenados y recomendados por los organismos de salud pública para el tratamiento y prevención de la gripe estacional y pandémica y se utilizan en la práctica clínica en todo el mundo.

En mayo de 2016 se publicó en “Health Technology Assessment” (National Institute for Health Research) esta revisión sistemática y metaanálisis sobre dichos medicamentos. Los objetivos del trabajo fueron:

- 1- Describir los beneficios y riesgos potenciales de los inhibidores de neuraminidasa (IN) para la influenza en todos los grupos etarios.
- 2- Determinar el efecto del tratamiento con oseltamivir sobre la mortalidad en pacientes con gripe A / H1N1 de 2009.

Se realizaron búsquedas en registros de ensayos, bases de datos electrónicas y se intercambió correspondencia con los reguladores y patrocinadores para identificar ensayos aleatorizados de IN. Se incluyeron sólo los ensayos para los que se tenía informes completos. Se accedió además a los comentarios de los reguladores (FDA y EMA). Para examinar los efectos del tratamiento con oseltamivir ,sobre la mortalidad por gripe A / H1N1-2009 ,se solicitaron los datos individuales de pacientes (DIP) a los autores de los estudios observacionales incluidos.

Resultados:

EFICACIA	Adultos	
	Tiempo para reducción de síntomas Horas (IC 95%)	Reducción de neumonía (no verificada) DR* (IC 95%)
Oseltamivir	6.8 (8.4 ,25.1)	1.00 (0.22 ,1.49)
Zanamivir	14.4 (9.4 ,19.4)	0.32 (0.09 ,0.41)

RIESGO	Adultos	
	Náuseas DR* % (IC 95%)	Vómitos DR* % (IC 95%)
Oseltamivir	3.66 (0.90,7.39)	4.56 (2.39 ,7.58)

RIESGO	Niños	
	Náuseas DR* % (IC 95%)	Vómitos DR* % (IC 95%)
Oseltamivir	----	5.34 (1.75 ,10.29)

RIESGO	Eventos adversos psiquiátricos (en y después del tratamiento) DR* (IC 95%)	Cefaleas (en tratamiento) DR* (IC 95%)
Oseltamivir	1.06 (0.07, 2.76)	3.15 (0.88, 5.78)

	↓ Riesgo gripe sintomática DR* (IC 95%)	
PROFILAXIS	Individual	En hogares
Oseltamivir	3.05 (1.83 , 3.88)	13.6 (9.52 ,15.47)
Zanamivir	1.98 (0.98 , 2.54)	14.8 (12.18 ,16.55)

* DR = diferencia de riesgo

Oseltamivir y zanamivir en adultos con influenza, disminuyeron en forma significativa el tiempo hasta la primera reducción de los síntomas. Los datos de prevención del desarrollo de neumonía no tuvieron verificación, por lo cual no fueron tomados en cuenta.

Con respecto a la mortalidad por gripe A/H1N1 2009, el análisis de los datos resumidos de 30 estudios, así como datos individuales de pacientes de cuatro estudios, **no mostraron** pruebas de que oseltamivir reduzca significativamente el riesgo de mortalidad (HR= 1,03; (IC del 95%; 0.64, 1.65).

En cuanto a los efectos adversos, el tratamiento con oseltamivir en adultos aumentó el riesgo de náuseas y vómitos en forma significativa y en niños el riesgo de vómitos.

Oseltamivir incrementó significativamente eventos adversos psiquiátricos tanto en los periodos de tratamiento, como en los de suspensión del mismo. Incrementó también en forma significativa el riesgo de cefaleas en los periodos de tratamiento.

El uso profiláctico de oseltamivir y/o de zanamivir, redujo significativamente influenza sintomática en los individuos y en los hogares.

Conclusion de los autores

Oseltamivir y zanamivir reducen el tiempo que transcurre hasta el alivio de los síntomas de la gripe en los adultos.

Por su parte ,oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos, eventos psiquiátricos en adultos y vómitos en los niños sin prevenir la mortalidad por gripe A / H1N1-2009.

La profilaxis con cualquier IN puede reducir influenza sintomática.

El equilibrio entre los beneficios y los daños se debe considerar al tomar decisiones sobre el uso de inhibidores de neuraminidasa, ya sea para la profilaxis o el tratamiento de influenza.

Comentarios de los compiladores.

El tema que se analiza en este estudio, acerca de la eficacia y riesgo de dos antivirales que han sido ampliamente usados en casi todos los países del mundo a partir de la gripe A-H1N1 en 2009, ha sido objeto de gran polémica en la última década. De allí que los resultados de esta revisión son importantes ya que permiten dilucidar cuál es la evidencia disponible hasta el momento sobre el tema.

Respecto a esta publicación, los autores Heneghan CJ y Onakpoya I, del Centro para la Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford, Reino Unido; Doshi P, de la Universidad de Maryland, Baltimore; Hama R, del Instituto de Farmacovigilancia de Osaka, Japón, Jefferson T de la Colaboración Cochrane, Roma, Italia, y col. son investigadores que están trabajando en este tema y publicando sobre el mismo desde hace muchos años.

No existen conflictos de interés ya que la financiación del estudio fue realizada por el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de EE UU.

Ya en 2008 y 2009 existían publicaciones mostrando datos que ponían en duda la eficacia de estos medicamentos para variables clínicamente relevantes y un perfil de efectos adversos preocupante¹⁻²

Sería de mucha utilidad que los profesionales de la salud que difunden información sobre medicamentos al equipo sanitario, brinden evidencia sin sesgo y/o transmitan la ausencia de la misma en el momento en que la información es necesaria. Esto pareciera no haber ocurrido en muchos países desde el año 2009 en adelante en relación con el uso de estos antivirales, ya que hubiera evitado que los recursos de muchos estados se malgastaran en la compra, almacenaje y uso de inhibidores de neuraminidasa, que carecían de eficacia para variables clínicas relevantes

Compilado por: Perla Mordujovich- Buschiazzo y Cristian M. Dorati (**Red de Comité de Farmacoterapéutica de América Latina y Caribe**)

Texto completo: Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J and Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess 2016; 20 (42).

¹ Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. Int J Risk Saf Med. 2008;20:5–36. <http://dx.doi.org/10.3233/JRS-2008-0431>

² Tom Jefferson, Mark Jones, Peter Doshi, Chris Del Mar. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and metaanalysis . BMJ 2009; 339: b5106