

Tamiflú y Relenza, más ruido que nueces. Y sin impacto en mortalidad

Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al.

Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess 2016;20(42).

Marco

La gripe “española” de 1918 provocó millones de muertos y sigue presente en la imaginación popular. Ese recuerdo se reavivó en 2005 con la gripe aviar y en 2009 con la pandemia de gripe A. La manipulación frente a la “pandemia de gripe A” creó tal miedo que se convirtió en exigencia el ofrecer algún “armamento”, sin importar ni su efectividad ni su seguridad (“más vale algo que nada”). Se contaba con medidas de higiene y protección y con las vacunas y los antivirales, de los que inmediatamente se hizo acopio. Así, como respuesta a la amenaza, se promovió el uso de los antivirales Tamiflú (oseltamivir) y Relenza (zanamivir) de los que se hicieron compras millonarias en euros por parte de los gobiernos. Sin embargo, desde su comercialización hubo dudas acerca de la efectividad de dichos antivirales, como las críticas de la revista *Prescrire* (1, 2), y al cabo la presión científica y política obligó a que las compañías farmacéuticas compartieran los datos crudos de los respectivos ensayos clínicos. Un análisis independiente permitió concluir en 2014 que los antivirales tenían una eficacia modesta en el alivio de los síntomas, carecían de impacto sobre complicaciones y muertes, tenían efectos adversos importantes y no modificaban la transmisión-contagio (3). Sin embargo, el mismo año se publicó otro análisis que demostraba el impacto beneficioso del Tamiflú en la mortalidad por gripe A (4). La situación, pues, plantea dudas que van más allá de lo científico ya que los antivirales constituyen reservas estratégicas de salud pública.

Objetivo

Analizar los beneficios y daños de los antivirales empleados en la gripe, en todos los grupos de edad, con énfasis en el efecto sobre la mortalidad del Tamiflú en la epidemia de gripe A de 2009.

Tipo de estudio y métodos

Los autores lograron el acceso a los datos “crudos” (los “clinical study reports”, CSR) de todos los ensayos clínicos publicados y no publicados

y a los comentarios y sugerencias de las organizaciones que autorizaron su comercialización. Para localizarlos hicieron búsquedas electrónicas en registros de ensayos clínicos, bases de datos y listados de correspondencia entre los investigadores y las agencias reguladoras y patrocinadores. También se logró el acceso a los datos individuales en los estudios observacionales sobre el efecto del Tamiflú en la mortalidad por la epidemia de gripe A de 2009.

Resultados

Se identificaron 46 estudios, 20 con Tamiflú (9.623 pacientes en total) y 26 con Relenza (14.628 pacientes en total). Presentaban sesgos de selección la mitad de los estudios con Tamiflú y la mayoría de los estudios con Relenza. Los antivirales acortaron la duración de la gripe en algo más de medio día (16,8 horas), excepto en niños con asma en quienes carecieron de efecto. Los antivirales disminuyeron la presentación de síntomas del cuadro gripal, con/sin confirmación diagnóstica así como las diarreas y eventos cardíacos asociados. Ambos medicamentos disminuyeron los cuadros de sospecha de neumonía, pero no las neumonías confirmadas por radiografía. El tratamiento no influyó en el número de hospitalizaciones. Sobre mortalidad y tratamiento con Tamiflú, se localizaron 30 estudios observacionales, con 11.103 pacientes y 1.301 muertes. Se obtuvieron los datos individuales de los pacientes en 4 estudios con un total de 3.071 pacientes y 242 muertos lo que permitió valorar el impacto del Tamiflú según el comienzo del tratamiento en el curso de la evolución del cuadro clínico. No hubo diferencias en la mortalidad por el tratamiento con Tamiflú. El Tamiflú presentó como efectos adversos náuseas, vómitos, cefalea y alteraciones psiquiátricas en adultos, y vómitos en niños.

Financiación: HTA National Institute for Health Research (NIHR).

Correspondencia: carl.heneghan@phc.ox.ac.uk

COMENTARIO

Este informe de 274 páginas es un monumento a la honradez y al tesón científicos. El grupo de investigadores que lo firman concluyó en 2006 que los beneficios clínicos de ambos antivirales no justificaban su uso en condiciones epidémicas habituales ni en pacientes sin problemas graves de salud y que su utilización no disminuía la transmisión del virus (5). Apremiados en 2009 por los gobiernos para actualizar la revisión, los autores descubrieron sesgos que invalidaban los estudios y, con ayuda del British Medical Journal, lograron un cambio en las agencias reguladoras (“European Medicines Agency”) y fabricantes farmacéuticos (Roche) que les facilitó el acceso a los CSR y les llevó a ser más críticos en su publicación en 2014 (3).

Tras años de estudios y análisis de cientos de miles de páginas con datos la conclusión final que aquí se comenta, de 2016, ratifica sus trabajos previos: ante la gripe, Tamiflú y Relenza tienen una eficacia similar a la de la aspirina (6). La versión completa del trabajo está ahora disponible en: http://www.journals.library.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0009/166365/FullReport-hta20420.pdf

Juan Gérvas

Médico general jubilado, Equipo CESCA, Madrid, España.

(1) Zanamivir: A second look. Still no tangible impact on influenza. *Prescrire Internat.* 2001;10:175-7.

(2) Oseltamivir: New preparation. An antiviral agent with little impact on influenza. *Prescrire Internat.* 2003;12:85-8.

(3) Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for treatment and prevention of influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.

(4) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. PRIDE Consortium Investigators. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2014;2:395-404. doi:10.1016/S2213-2600(14)70041-4 pmid:24815805.

(5) Jefferson T, Demicheli V. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Jul 19, 2006.

(6) Gérvas J. El asunto Tamiflú/Relenza, la salud pública y algunas lecciones para la decisión y la ética. *Rev Cubana Salud Pública.* 2014;40:334-348.