

TEC: Amantadina 100mg al día previene significativamente la tasa de incidencia de influenza en adolescentes

Dr. Thomas Leisewitz

Residente Medicina Familiar.

P. U. Católica de Chile.

Email: tleisewitz@yahoo.com

Fecha de revisión: 02 julio 2002

Amantadina 100mg/día por 14 días, durante un brote de influenza, disminuyó significativamente la tasa de incidencia de gripe y el aislamiento de virus influenza A en adolescentes de 13-19 años. Los efectos adversos fueron raros (1 caso de urticaria), y cedieron al discontinuar el medicamento. Sin embargo, no existe evidencia disponible que apoye el tratamiento del síndrome gripal con Amantadina en la población menor de 18 años.

Referencia:

Payler DK, Purdham PA. Influenza A prophylaxis with Amantadine in a boarding school. *Lancet* 1984; 1(8375):502-504

Autor: Payler DK: Medical Centre, Malvern College, Priory Road, Great Malvern, Worcestershire WR14 3DN

Pregunta Clínica:

1. En pacientes menores de 18 años con síndrome gripal, el tratamiento con Amantadina dentro de las primeras 36 a 48 horas desde el inicio del cuadro, versus placebo, ¿acorta el periodo sintomático? y/o ¿disminuye las complicaciones?
2. En pacientes menores de 18 años en contacto intradomiciliario de enfermos con síndrome gripal, la profilaxis con Amantadina, versus placebo, ¿disminuye la tasa de incidencia de influenza clínica?

Búsqueda:

Nivel I: Cochrane Library: "influenza": 1 revisión sobre Amantadina y Rimantadina como tratamiento y profilaxis, pero en adultos.

Nivel II: Bandolier y otras bases de CATs: "influenza": 0 CATs; NICE: "influenza": 0 revisiones

Nivel III: MEDLINE: influenza[MESH] AND "Amantadine"[MESH]; Limits: All, Child(0-18), RCT, Human: se identifican 11 artículos, 8 no incluyen población pediátrica o entregan los resultados en conjunto con pacientes adultos, 2 sin abstract; 1 de ellos relevante.

El estudio: Estudio randomizado controlado, sin ciego ni intención de tratar

Pacientes: 606 adolescentes 13-19 años, alumnos en el Malvern College, en Worcestershire, Inglaterra. De ellos, 555 viven internos, comparten clases; comen y duermen separados en 10 casas. El colegio tradicionalmente previene mediante vacunación anti-influenza, con una cobertura para 1982 de 87%. Se excluyen 13 pacientes con Influenza A antes del inicio del estudio. "Influenza clínica" se define como fiebre 37,3°C o más, odinofagia y malestar general.

Grupo control: 307 controles fueron seguidos por 14 días, y se realizaron cultivos de aspirado nasofaríngeo de todos los que estuvieron lo suficientemente enfermos para faltar a clases. Se registraron los signos y síntomas. No recibieron placebo. Se excluyeron del análisis 30 pacientes que no eran internos y 8 internos que comenzaron con Influenza A antes del estudio.

Grupo experimental: 299 internos fueron asignados al grupo experimental, recibiendo Amantadina 100mg/día, desde que se declara un brote de gripe. Se siguieron igual que el grupo control. Se excluyeron del análisis 32 pacientes, 21 alumnos no internos, 5 que comenzaron con síntomas antes de iniciar la profilaxis y 6 que no tomaron el medicamento.

La Evidencia:

« Outcome »	Tiempo de análisis	CER	EER	RRR	ARR	NNT
	14 días	0.156	0.026	83%	0.130	8
Influenza clínica	Intervalos de Confianza 95%:		55% a 100%	0.086 a 0.174	6 a 12	
	14 días	0.108	0.011	90%	0.097	11
Aislamiento virus influenza A	Intervalos de Confianza 95%:		56% a 100%	0.060 a 0.134	8 a 17	
	14 días	0.004	0	100%	0.004	250
Efectos adversos	Intervalos de Confianza 95%:			-0.003 A 0.011	NNT = 91 a INF; NNH = 327 a INF	

Comentarios:

El virus de la influenza ha acompañado al ser humano por muchos siglos. Clínicamente produce un cuadro conocido comúnmente como gripe, que se caracteriza por un comienzo brusco de fiebre, con calofríos, dolor de cabeza, malestar general, mialgias difusas y tos seca. A las 24 horas se agregan dolor de garganta, congestión nasal y tos con desgarrero. Además de estos síntomas las personas afectadas pueden tener conjuntivitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea. La gripe dura 5 días en promedio, aunque algunos pacientes refieren que quedan con síntomas generales como «cansancio» y malestar general por 2 semanas.

Desde el punto de vista epidemiológico, se observa una incidencia muy variable, que se caracteriza por brotes epidémicos y tasas de ataque intradomiciliario de 20-30%. Los principales afectados por este cuadro son niños y adolescentes, y ellos son habitualmente los que llevan la enfermedad a la casa. A pesar de que en general se presenta como un cuadro molesto, pero benigno—ocasionalmente presenta complicaciones e incluso muertes, las que son más frecuentes en pacientes “de riesgo”—, visto desde la salud pública se trata de una patología que causa gran ausentismo escolar y laboral.

Durante los últimos años, en nuestro país se han hecho importantes esfuerzos por prevenir esta enfermedad a través de programas de vacunación focalizados en la población de riesgo. Sin embargo, la protección que confiere esta vacuna es baja, y existe controversia si se justifica sanitariamente.

Por esta razón, ha aparecido con mayor fuerza el tratamiento y la profilaxis química mediante fármacos antivirales. Los primeros en aparecer fueron la Amantadina y Rimantadina, los cuales han sido extensamente estudiados en la población adulta. Amantadina fue la primera droga antiviral aprobada por la FDA para la profilaxis (1966) y tratamiento (1976) de influenza A en adultos y niños mayores de un año. Rimantadina fue aprobada en 1993 para los mismos fines.

Una revisión reciente de la Cochrane Library destaca que, en adultos, Amantadina previno el 23% (IC 95%, 11-34%) de los casos de influenza clínica (síndrome gripal), y el 63% (IC 95%, 42-76%) de los casos de Influenza A confirmados serológicamente. Asimismo, Amantadina redujo en un día la duración de fiebre en casos de Influenza (IC 95%, 0,7-1,3%). Por otra parte, Rimantadina habría tenido resultados similares, pero el número de trabajos era escaso. Respecto a los efectos adversos, ambos medicamentos producirían síntomas gastrointestinales en forma significativa, y los pacientes que tomaron Amantadina tuvieron más efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central y abandonaron los estudios con mayor frecuencia que los que recibieron Rimantadina.

Estos resultados aparentemente tan exitosos, deben ser evaluados con cautela, ya que estos fármacos son sólo efectivos frente a los virus Influenza tipo A, y la literatura científica ha dado cuenta de la aparición de cepas virales resistentes a estos medicamentos. Así, los investigadores se han volcado a los inhibidores de la neuroaminidasa, nueva familia de exitosos antivirales que no han presentado resistencia y que son activos frente a los virus Influenza A y B, pero que implican un gasto

bastante mayor. Sin embargo, el agente etiológico del último brote epidémico que sufrió nuestro país, durante el otoño-invierno del 2001, era un virus influenza A, lo que lo hacía teóricamente susceptible de profilaxis con Amantadina.

La búsqueda realizada arrojó sólo un ensayo clínico randomizado en población pediátrica sobre Amantadina como prevención del contagio intradomiciliario del virus Influenza A. Esta situación llama poderosamente la atención, considerando que es un fármaco aprobado por la FDA, lo que sugiere que esta búsqueda bibliográfica puede no haber sido lo suficientemente amplia, o que esta información no haya sido publicada. Por otra parte, no se pudo identificar ningún trabajo sobre Amantadina como tratamiento de la influenza en pacientes menores de 18 años.

El artículo analizado adolece de algunos problemas metodológicos importantes, que son probablemente reflejo de las técnicas de investigación dominantes hace 17 años. En ese sentido, hay que destacar que los grupos experimental y control no estuvieron ciegos a la intervención, ni tampoco los investigadores, y que el análisis no se hizo con intención de tratar. Sin embargo, y asumiendo estos problemas metodológicos, el trabajo muestra una clara e importante reducción en las tasas de incidencia de influenza, atribuible al tratamiento profiláctico con Amantadina, en un grupo de adolescentes internos en un “college”, lo que es concordante con la experiencia en pacientes adultos. Los efectos adversos detectados fueron escasos (sólo un caso de urticaria), lo que no comparte la experiencia publicada con pacientes adultos.

Con la evidencia expuesta, y considerando el bajo costo actual de las Amantadina (100mg cada 12 hrs por 10 días cuesta aproximadamente US\$ 5), ante un brote epidémico de Influenza A se puede ofrecer un tratamiento preventivo con Amantadina en adolescentes, lo que reducirá significativamente la tasa de incidencia de esta enfermedad en estos pacientes, con un NNT de 8. En otras palabras, por cada 8 adolescentes que realicen tratamiento profiláctico con Amantadina (alrededor de US\$ 40), se prevendrá un caso de influenza clínica. Estos resultados nos deben hacer reflexionar sobre nuestra práctica, y, a la luz de esta información, es factible ofrecer a nuestros pacientes la posibilidad de realizar profilaxis cuando estén en riesgo de ser contagiados por un contacto intradomiciliario.