

# El zanamivir inhalado es eficaz en la profilaxis post-exposición de la influenza en adultos

Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. F Hayden, L Gubareva, A Monto et al. For the zanamivir Family study group. *N. Engl J Med.* 2000; 343: 1282-1289

## Objetivo

Establecer la eficacia de la profilaxis post-exposición de la Influenza, con zanamivir inhalado, en contactos convivientes de pacientes con influenza y el surgimiento de variantes resistentes cuando la droga es utilizada en forma conjunta para tratar a los convivientes y al caso índice de Influenza.

## Diseño

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado desde Octubre de 1998 hasta Abril de 1999.

## Lugar

15 centros de Estados Unidos, Canadá, Gran Bretaña y Finlandia

## Pacientes

Se eligieron familias con 2 a 5 miembros, incluyendo al menos un adulto y al menos un niño entre 5 y 17 años. Se excluyeron a los miembros de la familia menores de 5 años, a los que tenían hipersensibilidad al zanamivir, a los inmunosuprimidos, a los que usaban algún agente anti-influenza, a las embarazadas y a las que estaban amamantando.

## Intervención

La fase de intervención duró desde Diciembre de 1998 hasta Abril de 1999. Si un miembro de la familia desarrollaba una enfermedad similar a la Influenza, a los convivientes se los aleatorizaba para recibir zanamivir inhalado o placebo. Los casos índice fueron tratados con 10 mg de zanamivir inhalado (163 sujetos) o placebo (158), dos veces por día por cinco días; y los otros miembros de la familia recibieron 10 mg. de zanamivir (414) o placebo (423), una vez por día por diez días, como profilaxis. El monitoreo virológico se realizó por la toma de secreciones respiratorias. En el caso índice entre los días 1 y 5 y en los contactos entre los días 2 y 3 del inicio de su enfermedad.

## Medición de resultados principales

El resultado principal fue la proporción de familias en las que al menos un contacto inicialmente saludable desarrolló Influenza A o B sintomática, confirmada por laboratorio. El análisis fue por intención de tratar.\*

## Resultados principales

La proporción de familias en quienes al menos un contacto conviviente saludable desarrolló Influenza sintomática, confirmada por laboratorio, fue menor en el grupo zanamivir que en el grupo placebo (4% vs. 19%,  $p < 0,001$ ). La diferencia representa una reducción del 79% en proporción a las familias con al menos un contacto afectado (IC 95% 57 a 89%). Asimismo, la infección con el virus en contactos, independientemente del desarrollo de síntomas, se redujo un 53% (IC 95% 27 a 70%) en todas las familias que recibieron tratamiento activo y también en aquellas en donde el caso índice fue confirmado. El zanamivir fue efectivo para la Influenza A y B, y fue bien tolerado.

El test de inhibición de Neuraminidasa y la secuencia de genes de Neuraminidasa y Hemaglutininas no revelaron variantes resistentes al zanamivir. Entre los casos índice en quienes se confirmó la Influenza por laboratorio, la duración de los síntomas fue 2,5 días más corta en el grupo zanamivir que en el grupo placebo (5,0 vs. 7,5 días,  $p = 0,01$ ).

## Conclusiones

Cuando el zanamivir inhalado es utilizado en forma conjunta para el tratamiento de un caso índice de Influenza y como profilaxis de un conviviente, una vez por día, resulta efectivo tanto para acortar la duración de los síntomas como para la prevención del desarrollo de la enfermedad. En este estudio no se evidenció el surgimiento de variantes resistentes.

Fuente de financiamiento Glaxo Wellcome.

## Comentario

Este estudio ha demostrado la eficacia en la prevención de Influenza sintomática en miembros de la familia (mayores de 5 años) cuando se utiliza el zanamivir inhalado como profilaxis dentro de las 24hs. de haber estado en contacto con el caso índice. A este respecto cabe realizar algunas consideraciones<sup>1-5</sup>: se sabe que el zanamivir puede causar broncoespasmo en pacientes con hiperreactividad de la vía aérea, y aún no está aprobado su uso en menores de 7 años. Asimismo, sería posible que el zanamivir limitara el rescate del virus de algunos de los contactos infectados, llevando de esta forma a una sobreestimación de su efecto. No resulta claro el beneficio de la profilaxis en personas previamente

vacunadas ni en los grupos de alto riesgo (en quienes sería de gran utilidad), como los inmunosuprimidos.

Habría que preguntarse acerca del beneficio de la consulta temprana para el tratamiento y la profilaxis de todos los pacientes, para una enfermedad que solo se trata cuando ocurren complicaciones (sería necesario establecer el grupo de personas que realmente se beneficiarían con el tratamiento y la profilaxis y la duración óptima del mismo).

Debe tenerse en cuenta que esta terapia antiviral de ninguna forma implica la eliminación de la vacunación como prevención según las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices.<sup>6</sup>

\*Ver glosario

**Dra. María Gabriela Fabbro** [ Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires ]

## Referencias

- 1- Nicholson KG. Managing influenza in primary care. Oxford, England: Blackwell Science, 1999:24
- 2- Longini MI, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for Influenza. *Am J Epidemiol* 1982; 115:736-51
- 3- Hayden FG, Aoki FY. Amantadine, Rimantadine, and related agents. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999: 1344-65
- 4- Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of Rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N. Engl J Med* 1989; 321: 1696-702
- 5- Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Apr 20;50(RR-4):1-44.