



Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

Laura Francisco González

Referencia del artículo

Baker, Jeffery B. ; Block, Stanley L.; Cagas, Steven E.; Macutkiewicz, Laura Burleigh; Collins, Colleen; Sadeghi, Mitra Sarkar, Sriparna; Williams, Sarah. **Safety and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Influenza-infected Children 5–11 Years of Age: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Study**. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2023;42:983-989.

Pregunta y tipo de estudio

¿Es segura y eficaz una dosis de baloxavir en niños de 5 a 11 años con gripe?

Ensayo clínico multicéntrico fase 3, controlado, randomizado y doble ciego (miniSTONE-2). En este artículo se realiza un análisis post hoc del estudio miniSTONE-2, centrándose en la eficacia y seguridad de baloxavir comparado con oseltamivir en niños sanos de 5 a 11 años con infección gripal confirmada por PCR. En el ensayo miniSTONE-2 se analizaron los resultados en global del grupo de edad de 1 a 12 años.

Resumen

Se randomizaron en el estudio un total de 120 niños en el grupo de edad indicado (5-11 años), con gripe confirmada, excluyendo los casos que requirieron ingreso hospitalario. 118 pacientes recibieron al menos una dosis de tratamiento: 79 en el grupo de baloxavir (una única dosis el día 1, seguida de placebo 4 días) y 39 en el grupo de oseltamivir (2 dosis al día, 5 días). Las características basales de ambos grupos fueron similares, con una mediana de edad de 8 años (rango 5-11). El porcentaje de pacientes previamente vacunados frente a la gripe también fue similar en ambos grupos de estudio (52% vs 44%). El subtipo de virus influenza más frecuente fue el H3N2 (65% grupo baloxavir vs 71% en el grupo de oseltamivir).

En cuanto a la **seguridad**: La incidencia de eventos adversos (EA) fue similar (44%) en ambos grupos (baloxavir y oseltamivir), considerándose el 3% relacionados con el tratamiento, siendo los vómitos el EA más frecuente. Todos los EA fueron grado 1 o 2, no se documentó ningún EA severo, ni hospitalizaciones o fallecimientos relacionados con el tratamiento.

La incidencia de complicaciones relacionadas con la gripe fue similar en ambos grupos (4,9% vs 3%).

Analizando la **eficacia**: El tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas y la duración de la fiebre fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Mediana de duración de la fiebre en el grupo de baloxavir: 41,2 hs (IC 95%:23,5-51,4) y en el grupo de oseltamivir mediana de 51,3 hs (IC 95%: 30,7-56,8). El tiempo medio hasta la supresión de la carga viral, fue menor en el grupo de baloxavir (24,1 horas vs 75,8h).

En cuanto a las coinfecciones con otros virus respiratorios (coronavirus, rinovirus, enterovirus, VRS), se presentaron en el 29,5% de los tratados con baloxavir, frente al 15,2% en el grupo de oseltamivir.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

La gripe es una enfermedad infecciosa relevante en la infancia, que puede afectar hasta al 30-40% de la población pediátrica global en época epidémica. Aunque el curso es en general autolimitado y el tratamiento sintomático, existen fármacos antivirales con indicación clínica en algunos pacientes seleccionados. Hasta el momento en España, el único antiviral comercializado para el tratamiento de la gripe en pediatría es el oseltamivir (inhibidor de la neuraminidasa).

En este artículo se analiza la eficacia de un nuevo antiviral, inhibidor de la endonucleasa del virus influenza: baloxavir marboxil (profármaco de baloxavir, su metabolito activo), en relación a oseltamivir; en niños sanos (grupo de edad de 5-11 años). En términos de eficacia y repercusión clínica, atendiendo a los resultados del estudio, no se encuentran grandes diferencias entre oseltamivir y baloxavir, si bien parece que con baloxavir la carga viral disminuye de manera más rápida (1 día vs aprox 3 días), lo que podría tener repercusión en la transmisión de la enfermedad.

Según los resultados del estudio, parece un fármaco seguro, sin efectos adversos relevantes, siendo el análisis de la seguridad del mismo uno de los objetivos principales del trabajo.

La ventaja más reseñable respecto a oseltamivir radica fundamentalmente en su posología (una única dosis de tratamiento), algo especialmente relevante en población pediátrica.

La principal limitación del estudio, además de que se trata de un análisis “post hoc”, es que el ensayo clínico al que hace referencia (miniSTONE-2), no especifica la significación estadística al realizar comparaciones entre ambos grupos de tratamiento, proporcionando resultados únicamente descriptivos. Serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral, mayor potencia y significación estadística, para poder obtener resultados más concluyentes.

Hay que tener en cuenta también, que el estudio miniSTONE-2 se centra sólo en niños sanos sin patología concomitante, excluyendo además las gripes severas que requirieron ingreso, por lo que serían necesarios más estudios a futuro donde se evaluaran también estos grupos de pacientes (inmunodeprimidos, con patologías crónicas etc), en los que se plantea con mayor frecuencia la necesidad de indicar un tratamiento antiviral.

Nota: Referencia del estudio original (miniSTONE-2): Baker J, Block SL, Matharu B, Burleigh Macutkiewicz L, Wildum S, Dimonaco S et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J.* 2020 ;39:700-705. doi: 10.1097/INF.0000000000002747.