

bg

Antivíricos en la gripe: entre la incertidumbre y la urgencia de la pandemia por el nuevo virus A/H1N1

La epidemia reciente por el virus de la gripe A/H1N1 2009 ha puesto al mundo en alerta. De manera análoga a recientes ocasiones de alerta por supuesta pandemia, como fue el caso de la gripe aviaria o el SARS, se han puesto en marcha mecanismos de vigilancia global de salud pública, con importante presencia en los medios de comunicación. Los casos aparecidos en las primeras semanas han sido leves y de evolución favorable. Las cifras de letalidad no son fiables, porque no se puede conocer el verdadero número de afectados, en gran parte porque el cuadro clínico ha sido muy leve. Ni tan sólo se sabe si hay casos "subclínicos". Sin embargo, no se puede descartar que una mutación dé lugar a formas clínicas más graves. En resumen, la situación no es grave, pero hay incertidumbre sobre la posible evolución de la enfermedad en términos de diseminación, gravedad clínica, factores de riesgo y posibles medidas de prevención y tratamiento.

En este número se comentan algunos aspectos de interés, y se informa sobre lo que se sabe y lo que no se sabe sobre los antivíricos y otras medidas.

Los inicios

En marzo de 2009 se detectó un brote de gripe causada por una nueva cepa de virus de la gripe, llamada gripe H1N1/2009, una combinación de virus de la gripe porcina, aviaria y humana. Durante el primer mes se declaró un millar de casos, sobre todo en México, pero es imposible saber cuántos hubo realmente. Se sospecha que la fuente infecciosa fue una granja de más de un millón de cerdos en la localidad de La Gloria, en la provincia mexicana de Veracruz.¹ A mediados de junio, después de que el virus se hubiera extendido a más de 70 países y hubiera afectado a más

de 30.000 personas, la OMS declaró el grado de alerta de pandemia 6, que refleja transmisión entre personas en varios continentes. La propia OMS advierte que esta declaración no implica que la situación sea grave.

Eficacia de los antivíricos en la gripe

Oseltamivir (Tamiflu[®]) está aprobado en adultos y en niños mayores de un año para el tratamiento (75 mg cada 12 h durante 5 días) y la profilaxis (75 mg una vez al día durante 10 días) de la gripe estacional. El **zanamivir** (Relenza[®]) está aprobado en adultos y niños a partir de 5 años (dos inhalaciones de 5 mg cada una cada 12 h durante 5 días para el tratamiento, y dos inhalaciones una vez al día durante 10 días para la profilaxis). En mayo pasado la EMEA aprobó el uso de oseltamivir en menores de un año en caso de pandemia (véase más adelante y el Cuadro 1).²

En el **tratamiento de la gripe estacional** la eficacia de oseltamivir y de zanamivir en ensayos clínicos era inicialmente modesta. Administrados durante las primeras 48 horas de los síntomas, reducían la duración en uno a dos días, y en personas con riesgo de complicaciones reducían ligeramente la incidencia de neumonía y la tasa de ingreso.³ En la **prevención en personas expuestas** (profilaxis postexposición), oseltamivir y zanamivir mostraron inicialmente un efecto preventivo en un 80-85% de los tratados. En la **prevención de la gripe estacional**, la administración de oseltamivir o de zanamivir evitaría la gripe confirmada en un 67-74% de los tratados. **Sin embargo, desde 2008 se ha podido comprobar que casi un 100% de las cepas de virus de la gripe estacional son resistentes a oseltamivir** (pero no a zanamivir, que, aunque también es inhibidor de la neuraminidasa del virus, actúa

por un mecanismo ligeramente diferente; véase más adelante).⁴⁻⁶

El nuevo virus A/H1N1 se ha mostrado sensible *in vitro* a oseltamivir y a zanamivir, pero resistente a la amantadina y la rimantadina.⁷ No obstante, la eficacia clínica de oseltamivir y zanamivir se desconoce, tanto para la prevención como para el tratamiento. Además, no se sabe cuánto tardarán en aparecer las resistencias.

Tampoco hay suficientes datos para determinar qué personas tienen mayor riesgo de complicaciones de la infección por el nuevo virus. Se ha dicho que las personas de edad avanzada tendrían más riesgo de complicaciones, tal como sucede con la gripe estacional. No obstante, en pandemias anteriores (por ejemplo, la gripe de 1918-19) las personas de edad avanzada resultaron relativamente indemnes, probablemente porque habían adquirido un cierto grado de inmunidad en ocasión de una pandemia anterior. La gestación también parece conferir mal pronóstico; no se conocen las causas.

La sombra de las resistencias

Cada año hay tres cepas predominantes del virus de la gripe que circulan en el mundo. La más frecuente en la temporada 2008-09 es una variante de H1N1 conocida como A/Brisbane. Esta cepa ha sufrido una mutación espontánea que ha causado resistencia al oseltamivir. En cambio, el nuevo virus A/H1N1 se mantiene de momento sensible al oseltamivir y al zanamivir, aunque se teme que se desarrollen resistencias con facilidad. Cuando este número del *Butlletí* va a la imprenta ya se han descrito casos de resistencia a oseltamivir en Dinamarca, Hong Kong y Japón.

Oseltamivir y zanamivir inhiben la neuraminidasa, enzima necesaria para la diseminación de los virus de célula a célula. La unión del oseltamivir —pero no la del zanamivir— en el sitio activo de la neuraminidasa requiere que ésta cambie de forma para adaptarse a la molécula de oseltamivir. La actual temporada de gripe se caracteriza por una mutación espontánea en el gen de la neuraminidasa H274Y, que sería responsable de la resistencia al oseltamivir. Esta mutación impide la unión del oseltamivir, pero todavía permite la del zanamivir. Dado que el zanamivir no necesita que la neuraminidasa cambie de forma para fijarse, es más difícil que se desarrolle resistencia a su acción.⁸

El desarrollo de la resistencia al oseltamivir parece ser independiente de la prevalencia de uso del fármaco. Por ejemplo, en Japón, donde el consumo de oseltamivir supone un 75% del de todo el mundo, hay una baja prevalencia de resistencia.

En cambio, Noruega fue el primer país donde se notificó resistencia, aunque el oseltamivir casi no se utilizaba.⁹

Por otra parte, las características clínicas de la gripe causada por el virus resistente son similares a las de la infección por virus sensibles, en términos de presentación clínica, gravedad de la enfermedad y grupos de riesgo afectados. La vacunación previene la gripe independientemente de la resistencia a los antiviricos.

Una toxicidad no despreciable

En pacientes tratados con estos antiviricos se han descrito **efectos adversos**, a veces graves. Sin embargo, en los informes y recomendaciones oficiales sobre el tratamiento de la gripe A/H1N1 raramente se comentan estos efectos.

El **zanamivir**, que se administra por vía inhalada, se ha asociado ocasionalmente a broncospasmo grave y con deterioro de la función respiratoria, sobre todo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los niños y las personas de edad avanzada pueden tener dificultad para utilizar el sistema de inhalación del zanamivir.

El **oseltamivir** produce trastornos digestivos (náusea, vómitos, dolor abdominal e incluso hemorragia digestiva¹⁰) y se han descrito reacciones cutáneas graves (como síndrome de Stevens-Johnson y angioedema), aumento de transaminasas y hepatitis, confusión y convulsiones. La notificación de casos de arritmia (como fibrilación auricular, palpitaciones, taquicardia ventricular o supraventricular) y de trastornos visuales (diplopía y otros) motivó la inclusión de estos riesgos en la información sobre el producto en agosto de 2008.¹¹ También se han notificado casos de muerte súbita durante el sueño y casos de trastornos graves del comportamiento, con resultado de suicidio en dos adolescentes tratados con oseltamivir.¹² Estas reacciones inmediatas han sido atribuidas a un efecto depresor central del fármaco. En cambio, las de inicio más retardado, como neumonías, sepsis, hiperglucemia o los síntomas neuropsiquiátricos tardíos, podrían ser debidas a la inhibición de la neuraminidasa humana por oseltamivir carboxilato, metabolito activo del oseltamivir.^{13,14} La posibilidad de estos efectos graves pesa mucho, si se la compara con su efecto beneficioso modesto en la prevención y el tratamiento de la gripe.

Oseltamivir y zanamivir en gestantes y niños pequeños

En mayo pasado la EMEA hizo públicas unas recomendaciones sobre el uso de oseltamivir

Cuadro 1. Recomendaciones de la EMEA sobre el uso de antiviricos en niños menores de un año.

Los datos sobre el uso de oseltamivir en niños menores de un año son escasos. Sin embargo, dada la necesidad urgente de hacer recomendaciones para tratar a esta población en caso de pandemia, se aconseja:

- Tratar a los niños menores de un año con oseltamivir, a una dosis de 2-3 mg/kg dos veces al día durante 5 días.
- La profilaxis postexposición de los niños menores de un año se debería considerar de manera muy cuidadosa en cada caso. Si se decidiera prescribir oseltamivir, la dosis debería ser de 2-3 mg/kg una vez al día durante 10 días.
- También se puede utilizar la suspensión pediátrica o la disolución de las cápsulas de oseltamivir para preparar la dosis para los niños menores de un año.
- Los niños menores de un año deberían recibir tratamiento bajo supervisión médica. En caso de pandemia, se debería supervisar por lo menos a los menores de 3 meses.

en niños menores de un año, y de oseltamivir y zanamivir durante la gestación y la lactancia, en caso de que se declarara una pandemia por gripe A/H1N1 (véase el Cuadro 1).

Mientras estemos en epidemia de gripe estacional, se mantiene válida la recomendación de que oseltamivir y zanamivir no se deberían utilizar durante la **gestación**, “excepto cuando los efectos beneficiosos para la madre justifiquen el riesgo potencial para el feto”, una expresión poco clara y de aspecto más bien burocrático. En el contexto de situación de pandemia por el nuevo virus de la gripe, no obstante, según la EMEA los datos sugieren que los efectos beneficiosos de estos antiviricos durante la gestación o la lactancia superan los riesgos.

La revisión de los datos disponibles no parece mostrar riesgos adicionales de toxicidad para el feto en mujeres **gestantes** tratadas con oseltamivir.¹⁵ La red europea ENTIS, de vigilancia de la teratogenia por medicamentos, mantiene un seguimiento estrecho de las mujeres gestantes tratadas con oseltamivir durante este brote de gripe.

La **Sociedad Canadiense de Pediatría**¹⁶ recomienda el tratamiento para la gripe por el virus A/H1N1 sólo cuando los niños son ingresados en el hospital con esta cepa del virus, y en niños con infección moderada y enfermedad de base (cardiopulmonar, metabólica, neoplasia, inmunodepresión, enfermedad renal, anemia o hemoglobinopatía). Es preciso recordar que esta recomendación no se basa en resultados de ensayos clínicos.

Antipiréticos

No hay datos precisos sobre la eficacia y la seguridad de los analgésicos y antipiréticos en el tratamiento de la gripe A/H1N1. En la pandemia de 1918-19 se describió una letalidad de 1% o menos en las personas que no recibieron ácido acetilsalicílico, y de 5 a 30% en las que lo recibie-

ron.¹⁷ Sin embargo, no se puede descartar que esto se deba a que las personas tratadas con AAS fueran las que presentaban cuadros más graves, o que fueran las de riesgo inicial más elevado. En todo caso, también falta información sobre esta cuestión.

Inmunogenicidad y vacunas: ¿una esperanza?

Aunque el virus es nuevo, los adultos podrían tener alguna protección por inmunidad cruzada con cepas que puedan haber circulado en el pasado. Observaciones recientes sugieren que los **adultos de edad más avanzada** (mayores de 60 años) muestran cierta familiaridad inmunitaria con el nuevo virus A/H1N1, aunque esto no significa necesariamente que estas personas estén protegidas contra él.¹⁸ Esto podría ser debido a que los de más edad habrían estado expuestos a un virus similar en un período anterior y actualmente podrían tener una cierta protección, y explicaría por qué la tasa de incidencia de la enfermedad clínica es más elevada en niños menores de 15 años que en adultos.

Las vacunas contra la gripe estacional usadas en los últimos años probablemente no confieren protección sobre el nuevo virus A/H1N1. No es seguro que se pueda disponer de una vacuna eficaz y segura para el nuevo virus. Esto dependería, entre otros factores, del interés de los fabricantes, de la capacidad industrial de producción, de la obtención de una respuesta inmunogénica adecuada y de la evolución de las mutaciones del virus. Además, fabricar una vacuna para el A/H1N1 amenaza la capacidad industrial de producción de la vacuna contra la gripe estacional.¹⁹

Reflexiones

La OMS y las autoridades sanitarias nacionales lideran una respuesta global y muestran transparencia en la vigilancia y los preparativos ante

la pandemia. Sin embargo, llaman la atención las declaraciones públicas del género “todo bajo control”, y que no se promueva la necesaria investigación orientada a clarificar las incertidumbres. Las recomendaciones sanitarias han sido en ocasiones erráticas. Por ejemplo, no se sabe si conviene evitar nuevos casos o bien si sería mejor incluso favorecer la exposición al virus actual, con el fin de sufrir una enfermedad leve que pueda inmunizar ante futuras variantes. Análogamente al inicio del brote se propuso el tratamiento de todos los contactos de los casos con oseltamivir (Tamiflu®), sin que se haya determinado su eficacia preventiva, y se ordenaron nuevas compras del fármaco. Nos gustaría oír que la OMS o las autoridades locales de salud proponen protocolos de investigación para evaluar la eficacia, la relación beneficio/riesgo y la evolución de la (previsible) aparición y crecimiento de las resistencias a los antiviricos, así como protocolos de investigación sobre otras medidas, por ejemplo de aislamiento.

Las características de los sucesivos brotes de gripe y pandemias han ido variando. Por tanto, cada brote debe ser evaluado cuidadosamente. Las intervenciones se deben basar en pruebas científicas de la mejor calidad posible, y se debería procurar que no sean alimentadas por intereses políticos, legales, mediáticos, ni por la histeria.

Sería necesario unificar esfuerzos de investigación con el fin de identificar los mejores métodos de prevención y tratamiento. Habría que desarrollar protocolos colaborativos nacionales e internacionales para evaluar la eficacia y la seguridad de las medidas preventivas y terapéuticas que se proponen, porque no se conoce su efectividad a corto y largo plazo.

Bibliografía

1. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Science 2009;324:1557-61.
<http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/324/5934/1557.pdf>
2. European Medicines Agency. CMP Assessment Report. EMEA/CHMP/287662/2009. Londres, 7 de mayo de 2009.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf>
3. Anónimo. Butll Groc 2006;19:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg191.06c.pdf>
4. Anónimo. Scrip 2009;3428:29.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85064>
5. Weinstock DM, Zuccotti G. JAMA 2009;301:1066-9.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Dades actualitzades a 4 de juny.
http://www.ecdc.europa.eu/en/Health_topics/influenza/antivirals.aspx
7. CDC. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, Abril 2009. MMWR.
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm?s_cid=mm58d0428a1_x
8. Moscona A. N Engl J Med 2009;360:953-6.
9. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. JAMA 2009;301:1034-41.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85426>
10. Anónimo. Rev Prescrire 2008;28(293):186.
11. Anónimo. Rev Prescrire 2009;29(304):107 (erratum 2009;29(308):476).
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85221>
12. Anónimo. Butll Farmacovigilància Catalunya 2007;5:13-15.
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bfvg042007.pdf>
13. Hama R. Int J Risk & Saf Med 2008;20:5-36.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83340>
<http://npojip.org/sokuho/published-paper/JRS431.pdf>
14. Hama R. BMJ 2007;335:59.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80716>
15. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bourinissen F, Koren G, Ito S. Can Med Assoc J 2009;181:55-58.
<http://www.cmaj.ca/cgi/rapidpdf/cmaj.090866>
16. <http://www.cps.ca/english/statements/ID/H1N1Mexico2009.htm>
17. Shimazu T. BMJ 2009;338:1460.
18. Katz J, Hancock K, Veguilla V, et al. MMWR 2009;58:521-24.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>
19. Jack A. BMJ 2009;338:1298-9.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50€; extranjero 18,75\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.