

EDITORIAL

Nuevos fármacos para el tratamiento de la gripe

Palabras clave: Farmacología; Gripe; Innovaciones terapéuticas.

Al inicio del invierno, diferentes medios de comunicación se hacían eco de la próxima aparición en el mercado del Relenza[®] como un revolucionario tratamiento para la gripe, creando una gran expectativa en los consumidores y también en los profesionales sanitarios. A medida que se conocía algo más sobre la eficacia del producto, los médicos empezaron a preocuparse por el incremento de la presión asistencial, y también del gasto farmacéutico, que supondría este nuevo tratamiento.

La decisión del Ministerio de Sanidad y Consumo de no financiar este fármaco se vivió con cierto alivio y, una vez más, puso en evidencia un futuro donde la comercialización y la financiación no tienen por qué tener una relación directa como había sucedido hasta la actualidad, con pocas excepciones vividas recientemente (Viagra[®], Propecia[®] y Xenical[®]) y que también habían gozado de gran difusión y expectativas en los diferentes medios de comunicación. Por tanto, este nuevo fármaco magnifica dos situaciones que cada vez serán más frecuentes: la publicidad destinada a los usuarios (en prensa, televisión y sobre todo Internet) y la separación entre la prescripción y la financiación, que hasta hace poco nunca se había producido en nuevos fármacos.

Sin duda, la gripe origina un elevado consumo de recursos en nuestro medio; en personas jóvenes, donde la prevalencia de la enfermedad es superior, principalmente en forma de bajas laborales, y en ancianos y personas de riesgo en forma de incremento de la morbilidad y mortalidad asociadas. En la actualidad su tratamiento se basa en medidas sintomáticas y se recomienda la vacunación en pacientes de riesgo, ya que ha demostrado reducción de complicaciones y de mortalidad¹.

Recientemente se ha comercializado zanamivir (Relenza[®]), y en breve podría salir al mercado oseltamivir (Tamiflu[®]), para el tratamiento de la

gripe. No obstante, desde hace años se dispone en el mercado de otros fármacos con las indicaciones de profilaxis y tratamiento de la gripe de tipo A: amantadina y rimantadina². En España sólo está comercializada la primera, y las principales limitaciones para su uso se encuentran en su falta de actividad para el virus de tipo B, su capacidad para crear resistencias rápidamente y su perfil de toxicidad neurológica.

La principal aportación de estos nuevos antigripales radica en el incremento de su actividad frente a los virus de la gripe de tipo B, además del tipo A. Otros beneficios que se les atribuyen, como una menor capacidad para desarrollar resistencias y un perfil de seguridad más favorable, deberán confirmarse en el futuro cuando se disponga de mayor experiencia de uso.

La vía de administración puede considerarse la principal diferencia entre ellos. El zanamivir presenta una muy baja biodisponibilidad por vía oral y se administra por vía inhalatoria en forma de polvo seco; la administración nasal asociada a la inhalatoria no incrementa la eficacia del producto³. El oseltamivir es el profármaco del compuesto activo y presenta un biodisponibilidad del 80% que permite su administración por vía oral⁴. La duración del tratamiento de ambos fármacos se limita a 5 días.

Diferentes ensayos clínicos comparados con placebo han evaluado la eficacia de estos fármacos como la diferencia en la mediana de tiempo hasta el alivio de los síntomas propios de la gripe. Otros aspectos a tener en cuenta del diseño de los estudios fueron la confirmación de la gripe en un número importante de pacientes (se debía confirmar la epidemia antes de incluir pacientes en los estudios) y el tiempo de evolución de la enfermedad (menor de 36 o 48 horas).

Los nuevos fármacos consiguen reducir la mediana de tiempo sintomático en aproximadamente un día

cuando se analizan todos los pacientes tratados, y no llega a 2 días en los pacientes con confirmación de la gripe. A su vez, en estos estudios se han realizado análisis secundarios donde se observan beneficios mayores en los pacientes con menor tiempo de evolución (≤ 30 horas) y que se hallaban febriles en el momento de la inclusión ($\geq 37,8$ °C)^{3,5-7}. Por otra parte, prácticamente no se han encontrado diferencias en el consumo de medicación concomitante (antitérmicos y antitusígenos)⁵. Sin duda, en el día a día, dichos resultados serán inferiores cuando se traten pacientes que pueden no cumplir todos los criterios de selección de los ensayos (menor proporción de casos confirmados de gripe) y cuyo inicio de la enfermedad sea más tardío.

Las diferencias detectadas parecen tener muy escasa relevancia clínica, y en esta patología sería más deseable la evidencia de que cualquier nuevo tratamiento permitiera reducir las complicaciones en los pacientes de riesgo; sin embargo, en los ensayos descritos se han incluido mayormente pacientes de buen pronóstico. Para contrastar dicho aspecto, se han realizado análisis retrospectivos con los pacientes de riesgo mostrando beneficios algo superiores en el tiempo hasta el alivio de los síntomas. Dichos resultados resultan difícilmente creíbles cuando la media de edad de los pacientes incluidos en los estudios se sitúa en 30-40 años, y prácticamente no se han incluido ancianos en los estudios⁴⁻⁷.

La escasez de datos en pacientes de riesgo no sólo preocupa desde el punto de vista de la eficacia del producto, sino también de su seguridad. Al poco tiempo de la comercialización del zanamivir en Estados Unidos, se originó una alerta en enfermos con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pacientes altamente candidatos al tratamiento, ya que podían presentar dificultades respiratorias (broncospasmo), y actualmente sólo se recomienda su admi-

nistración en dichos pacientes bajo supervisión médica.

Podríamos pensar que estos fármacos pueden conseguir un beneficio económico derivado del ahorro de días sintomáticos, y por tanto menor tiempo de baja laboral o pérdida de actividades. Sin embargo, debería contrarrestarse con el incremento de la demanda asistencial por parte de pacientes de buen pronóstico para iniciar el tratamiento cuanto antes, y teniendo en cuenta los posibles beneficios en condiciones de uso reales, que se intuye que todavía pueden ser inferiores a los obtenidos en los ensayos clínicos. Además debería compararse con la opción, actualmente no recomendada, de vacunar a pacientes considerados sin riesgo.

Estos nuevos antigripales también se han estudiado como preventivos de la gripe en pacientes no candidatos a la vacunación (sin riesgo y menores de 65 años) tratados durante aproximadamente un mes y comparados con placebo^{8,9}. La protección de la infección gripal resultó estadísticamente positiva, pero más discutible desde la visión de la relevancia clínica del beneficio obtenido. Su principal crítica radica en la falta de comparación con la mejor opción disponible actualmente: la vacuna.

La indicación de zanamivir en Europa excluye a los pacientes menores de 12 años y mayores de 65 años y se recomienda precaución en pacientes con patología respiratoria. El oseltamivir no se ha comercializado todavía en Europa. En Estados Unidos, donde se han autorizado ambos, se ha desestimado la indicación de profilaxis de la gripe³. En Europa tam-

poco se ha aprobado dicha indicación para el zanamivir.

Todos somos conscientes de la necesidad de nuevos tratamientos eficaces contra la gripe, sobre todo si tenemos en cuenta que cada ciertos años aparece una pandemia que ocasiona una elevada mortalidad. Ésta coincide con la presentación de alguna mutación mayor en el virus de la gripe y por tanto la vacuna se muestra ineficaz. No creo que podamos pensar que tenemos el problema resuelto con estos nuevos fármacos en caso de presentarse la temible pandemia de gripe que algunos expertos predicen que pueda ocurrir en breve. En conclusión, a pesar de sus limitaciones, la vacuna debe considerarse la primera opción para prevenir la gripe y sus complicaciones. Respecto a los nuevos antigripales, debemos recordar que no son efectivos en infecciones respiratorias virales diferentes a las causadas por los virus tipo A y B de la gripe, y tampoco cuando han pasado más de 2 días desde el inicio de la sintomatología. Deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria y no está autorizado su uso en niños y ancianos. Por otra parte, no deben utilizarse para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad a otras personas, durante la epidemia o por contacto con un caso de gripe.

R. Morros Pedrós

Médico especialista en Farmacología
Clínica. DAP Santa Coloma de Gramenet.
Institut Català de la Salut. Profesora
asociada del Departamento de
Farmacología y de Terapéutica.
Universidad Autónoma de Barcelona.

Bibliografía

1. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-527.
2. Anónimo. Drugs for non-HIV viral infections. *The Medical Letter* 1999; 41: 113-120.
3. Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-880.
4. Anónimo. Two neuraminidase inhibitors for treatment of influenza. *The Medical Letter* 1999; 41: 91-93.
5. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-1881.
6. Monto AS, Fleming DM, Henry D, De Groot R, Makela M, Klein T et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 254-261.
7. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016-1024.
8. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliot MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-35.
9. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Para D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-1343.