

Detección de resistencia al oseltamivir en las cepas gripe humanas tipo A (H1N1) en la temporada epidémica 2007-2008

Jordi Reina

*Centro de Referencia Gripe Illes Balears. Unidad de Virología. Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.*

Los programas de vigilancia y control de las epidemias de gripe que se desarrollan cada temporada tienen como objetivo su conocimiento epidemiológico y la caracterización antigenica y molecular de las cepas aisladas. Además, la mayoría de laboratorios de referencia realizan estudios de sensibilidad a los principales fármacos antivirales, para conocer la posible existencia de resistencias primarias a ellos. Como resultado de estos estudios, Lackenby et al¹ han descrito las primeras cepas gripeas europeas tipo A subtipo H1N1 de la temporada gripeal actual (2007-2008), con resistencia al fármaco antiviral oseltamivir (inhibidor de la neuraminidasa). En este estudio, como de todas las cepas analizadas procedentes de 18 países europeos, se ha comprobado que en 9 (50%) de ellos se detectaban cepas con este tipo de resistencia (Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, los Países Bajos, Noruega, Portugal, Suecia y el Reino Unido). En total, se han estudiado 437 cepas entre noviembre de 2007 y enero de 2008, y se han detectado 59 (14%) con resistencia antiviral (mediante determinación de la IC₅₀ [nM] o la mutación H274Y). La proporción de cepas gripeas con resistencia va desde el 6% del Reino Unido al 70% de Noruega. La presencia en todas ellas de la mutación H274Y (sustitución de una histidina por una tirosina) en el gen de la neuraminidasa, les confiere un alto grado de resistencia al oseltamivir². Estas cepas presentan una disminución, en unas 400 veces, de su susceptibilidad normal frente a este antiviral, aunque se mantienen sensibles al zanamivir (inhibidor de la neuraminidasa) y a los anti-M2 (amantadina y rimantadina)³.

Datos recientes (febrero 2008), publicados por el European Centre for Diseases Control, obtenidos de 986 cepas gripeas tipo A H1N1 aisladas en 21 países europeos, demuestran que la resistencia global al oseltamivir es del 20,4%. Sólo en España, Suiza e Italia, no se ha detectado todavía este tipo de resistencia antiviral, aunque es probable que se detecte en el futuro. Los países con un porcentaje más elevado son Noruega (66,3%) y Francia (38,9%)^{4,5}. Este incremento no se debe a un aumento en la expansión de las cepas resistentes, sino al aumento del número de cepas y países que han estudiado el problema.

Debe tenerse en cuenta que la resistencia al oseltamivir se clasifica en 3 tipos: a) genética o genotípica, detectada mediante secuenciación del gen de la neuraminidasa e identificando las mutaciones que les confiere resistencia; b) fenotípica, a partir del estudio *in vitro* de la sensibilidad de una

cepa gripeal a diferentes concentraciones del antiviral, y c) clínica, basada en estudios animales (hurones o ratones) o humanos y con demostración de falta de respuesta clínica al tratamiento antiviral. De todos ellos, la resistencia clínica y la respuesta al tratamiento con oseltamivir (respuesta clínica) es la principal prueba de la efectividad de este antiviral. Una cepa viral puede presentar las mutaciones genéticas asociadas a la resistencia, pero mostrar una respuesta satisfactoria al antiviral en las pruebas de laboratorio o en el tratamiento de los pacientes⁶. La mayoría de cepas con mutaciones de resistencia presenta otros defectos genéticos que disminuyen significativamente su capacidad replicativa y su transmisibilidad. Sin embargo, las que presentan tan sólo la mutación H274Y, se han comportado de forma contradictoria, de modo que, en algunos estudios, muestran menos transmisibilidad y, en otros, la misma que las cepas sensibles^{7,8}.

Las cepas descritas en estos estudios se han aislado tanto en pacientes adultos, como pediátricos (intervalo de edad de 1 mes y 61 años), aunque la mayoría pertenecía a pacientes de más de 40 años. No se conoce totalmente si estos pacientes se habían tratado previamente con oseltamivir, aunque parece que la inmensa mayoría de ellos no lo fueron, o si habían estado en contacto con pacientes tratados con este antiviral². A la vista de estos datos, aunque todavía preliminares, por primera vez parece evidente que las cepas gripeas humanas tipo A (H1N1) con la mutación H274Y pueden transmitirse de forma eficiente, al menos en Noruega, entre las personas infectadas y sanas del entorno^{2,8}.

La temporada gripeal actual se está caracterizando por estar causada de forma mayoritaria por la cepa gripeal A (H1N1), con valores de actividad e intensidad semejantes a otras temporadas⁹. No parece que las cepas resistentes al oseltamivir sean más virulentas que las sensibles, y la mayoría de pacientes ha presentado un cuadro gripeal clásico, indistinguible del causado por las cepas gripeas A (H3N2) y gripeas B cocirculantes^{2,9}.

La caracterización antigenica de las cepas con resistencia al oseltamivir se ha correspondido con la cepa antigenica incluida en la vacuna antigripal recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la actual temporada gripeal (A/Solomon Island/3/2006 [H1N1]). Por lo tanto, las personas que se hayan vacunado, presentarán una tasa de anticuerpos suficiente para protegerles frente a las cepas resistentes y sensibles¹⁰.

La OMS ha consultado a otros países no europeos sobre este fenómeno, y en EE.UU. se ha detectado un 5% y en Canadá, un 6%, de cepas epidémicas H1N1 con elevada resistencia al oseltamivir¹¹. Japón, que es uno de los países que utiliza más este antiviral, tan sólo ha comunicado un paciente con el aislamiento de una cepa gripeal con este tipo de resistencia. Europa es una de las zonas con menos utilización

Correspondencia: Dr. J. Reina.
Unidad de Virología. Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Son Dureta.

Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Baleares. España.
Correo electrónico: jreina@hsd.es

Recibido el 3-3-2008; aceptado para su publicación el 15-3-2008.

de oseltamivir en la profilaxis o el tratamiento de las infecciones gripales; por lo tanto, parece que el hecho de haberse detectado por primera vez en esta área geográfica se debe mucho más a los programas de vigilancia, control y seguimiento que realizan los países europeos en esta materia, siguiendo las directrices de la propia OMS sobre el tema¹², que a una mayor prevalencia de éstas, al menos por ahora. A pesar de la importancia de este hallazgo, su significado real es todavía inconcluyente. En primer lugar, el número de cepas analizadas es pequeño, teniendo en cuenta la cantidad de países analizados. En segundo lugar, las cepas resistentes se han detectado en un período muy breve (3 meses) y deberá seguirse el estudio durante toda la temporada gripeal, para valorar si se trata de un hecho temporal o se extiende de forma horizontal durante los meses y los países. El hecho de que las cepas H1N1 presenten resistencia al oseltamivir no invalida las recomendaciones de la OMS sobre la utilización de este antiviral en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones humanas, causadas por la cepa aviar tipo A (H5N1)⁸. Asimismo, debe seguirse con la política de almacenamiento de este antiviral, aunque quizá conjuntamente con zanamivir (otro inhibidor de la neuraminidasa), para poder hacer frente a una posible pandemia gripeal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A (H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(5). Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n05/080131_2.asp
2. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P. Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications- *Euro Surveill* 2008;13. Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n05/080131_1.asp
3. Reina J. Inhibidores de la neuraminidasa y su potencial utilización en la pandemia de gripe aviar. *Med Clin (Barc).* 2005;125:780-3.
4. Ciancio B, Fernandez de la Hoz K, Kreidi P, Needham H, Nicoll A, Plata F, et al. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza viruses (A/H1N1) in EU and EFTA countries: an update. *Euro Surveill.* 2008;13. Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n06/080207_3.asp
5. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza type A/H1N1 isolates in Europe (EU, EEA, EFTA countries). *Euro Surveill.* 2008;13. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/Health_topics/influenza/antivirals.html
6. Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, Hodges-Savola C, McKimm-Breschkin JL, Zambon M, et al. Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. *J Clin Microbiol.* 2003;41:742-50.
7. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, Matrosovich MN, Monto AS, Webster RG, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4075-84.
8. Interim ECDC Risk Assessment. Emergence of seasonal influenza viruses type A/H1N1 with oseltamivir resistance in some European countries at the start of the 2007-08 influenza season. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/pdf/080127_os.pdf
9. Arkema JMS, Meijer A, Paget WJ, Van Casteren V, Hungnes O, Mazick A, et al. The influenza season has started in a number of European countries. *Euro Surveill.* 2008;13. Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n04/080124_2.asp
10. WHO recommendation; recommended composition of influenza vaccines for use in the 2007-2008 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82:69-76.
11. Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance (04): Canada, USA. *Pro-Med* 20080202.0428.
12. European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance. Disponible en: http://ec.europa.eu/research/health/influenza/proj13_en.html