

# Gripe estacional

## Prevención y tratamiento con antivirales

La prevención y el tratamiento de la gripe estacional es un claro objetivo de la sanidad pública, sobre todo cuando la enfermedad adquiere rasgos epidémicos. En este artículo se analizan con especial detenimiento las posibilidades que ofrecen los fármacos antivirales en este terreno, haciendo hincapié en el oseltamivir, que es la última molécula que ha llegado al mercado.

### SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN

Profesora del Dpto. de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Las estrategias para prevenir y tratar la gripe se han sustentado en las vacunas y en los fármacos antivirales. El tratamiento de la gripe suele ir enfocado a tratar los síntomas asociados a la enfermedad.

### Inmunoterapia contra la gripe

El virus causante de la gripe tiene una elevada capacidad de sufrir variaciones en sus antígenos de superficie (proteínas que tienen especial relevancia en la capacidad de infección del virus y frente a las que el hombre produce anticuerpos que le protegen). Estas variaciones implican la aparición de nuevos virus gripales, frente a los que el hombre no tiene protección. Actualmente se dispone de vacunas antigripales con una alta efectividad y seguridad, pero debido a esta alta capacidad de los virus gripales de variar año tras año, la vacuna debe actualizarse cada nueva temporada y administrarse anualmente.

La vacunación o inmunización frente a la gripe es el único método eficaz para prevenir la enfermedad y sus complicaciones. Se asocia con una reducción cercana al 30% de los procesos respiratorios producidos por gripe

y de las visitas médicas en todos los grupos de edad. Reduce un 80% las hospitalizaciones y un 50% las muertes en grupos de alto riesgo. También reduce los casos de otitis media en niños y disminuye el absentismo laboral en adultos.

En el año 2005, la Dirección General de Salud Pública y Alimentación, basándose en las recomendaciones elaboradas por el Comité de Expertos Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid, amplió los grupos de edad, recomendando la vacunación a personas de 60 o más años. Esta recomendación se fundamenta en estudios realizados que han mostrado que en estos grupos de edad hay una alta proporción de personas con factores de riesgo.

A continuación se enumeran los 3 tipos diferentes de vacunas recomendadas según grupos de edad y factor de riesgo:

- Vacuna de virus fraccionados: para personas entre 15-59 años con factor de riesgo y de 60-74 años con o sin factor de riesgo.
- Vacuna adyuvada virosomal: para niños de riesgo entre 6 meses y 14 años de edad.
- Vacuna adyuvada MF59: para personas con edades a partir de 75 años.

Además, las autoridades sanitarias recomiendan la vacunación frente a la gripe a viajeros con destino a zonas afectadas por la gripe aviar, con la idea de evitar, ante la posibilidad de infección por gripe humana aviar, la confusión entre los dos cuadros y la posible coinfección que podría favorecer un virus recombinado.

Todas las vacunas antigripales contienen virus inactivados de tres cepas distintas. Las cepas víricas se cultivan en embriones de pollo y se procesan para dar lugar a los diferentes tipos de vacunas. Actualmente se están ensayando nuevos métodos de inmunización y técnicas dirigidas a aumentar la velocidad de síntesis de vacunas en caso de emergencia.

### Antivirales

Los fármacos antivirales pueden reducir la duración de la enfermedad siempre y cuando se administren en los primeros días tras el inicio de los síntomas. Estos medicamentos deben ser recetados por un médico, ya que pueden producir efectos adversos importantes. También hay que tener en cuenta que estos fármacos no son efectivos para tratar infecciones bacterianas u otras afecciones de origen viral

# La gripe

La gripe o influenza es una infección respiratoria aguda causada por el virus ortomixovirus, de la familia *Orthomyxoviridae*, del cual se conocen 3 serotipos (A, B y C) (fig. 1). El serotipo A tiende a ser más virulento que el B, y el C solamente provoca síntomas moderados.

La gripe cursa de forma asintomática en el 15-60% de los casos. Aproximadamente entre el 10-20% de la población general desarrolla infección por gripe, aunque los porcentajes varían de un brote a otro.

Las manifestaciones clínicas de la gripe no son específicas y, además, hay que tener en cuenta que durante una epidemia también se producen infecciones respiratorias por bacterias y otros virus circulantes (coronavirus, rinovirus y adenovirus) que cursan con una sintomatología similar.

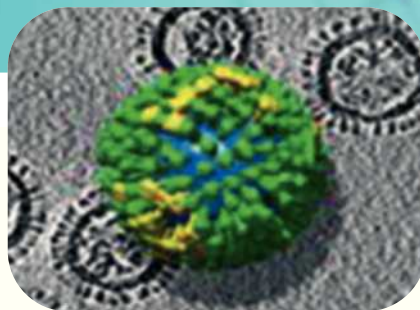
Cada año, el virus de la influenza es la causa de un elevado número de infecciones respiratorias en el mundo, que afectan a todos los grupos de edad. Las características de la gripe en la edad pediátrica son definitivas para entender el papel que los niños tienen en la diseminación, las peculiaridades y la gravedad de las epidemias producidas anualmente por el virus de la influenza. Los niños son los mayores diseminadores de la enfermedad, debido a que excretan virus una semana antes y una después del inicio de los síntomas clínicos, mientras que el adulto lo hace 2 días antes y 5 días después de iniciada la enfermedad. También la carga viral de virus excretados es mucho mayor en el niño que en el adulto.

que pueden presentarse como complicaciones de la gripe.

En la actualidad hay dos familias de fármacos antivirales: los inhibidores de la proteína M2 (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir). Estos antivirales comparten la propiedad de inhibir *in vitro* diversas fases de la replicación del virus de la influenza. A continuación se describen más a fondo sus características.

## Inhibidores de la proteína M2

La amantadina se comercializa en España desde el año 1967 y está finan-



**Fig. 1.** Virus de la gripe  
Fuente: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases

ciada a través de receta del Sistema Nacional de Salud. La rimantadina, sin embargo, no está disponible en nuestro país. Ambos fármacos han mostrado actividad frente a los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 del virus de la gripe A humana. Se administran por

vía oral y, a dosis terapéuticas, no poseen efecto sobre el virus de la gripe B u otros virus respiratorios.

**Amantadina.** La amantadina es un agente antiviral cuyo mecanismo de acción parece ser la inhibición de la proteína M2, específica del virus gripal A, que impide la liberación del genoma viral en la célula huésped infectada, evitando así la autoproducción y extensión de la infección viral.

Las indicaciones aprobadas en nuestro país son la profilaxis y el tratamiento sintomático de la gripe producida por virus influenza del serotipo A, especialmente en pacientes de alto ries-

go, donde la vacunación no esté indicada. Las dosis recomendadas en profilaxis son de 100 mg dos veces al día para adultos y 100 mg al día para niños de 10-15 años. No está recomendado su empleo en menores de 10 años. Para el tratamiento se recomiendan las mismas dosis que para profilaxis, dejando a criterio médico su duración.

En cuanto a la eficacia en profilaxis, amantadina previno el 61% de casos de gripe A y el 25% de los casos de síndrome pseudogripal, siempre frente a placebo. No se consiguió efecto en los casos de gripe asintomática (definida sólo por aislamiento o serología del virus), ni se encontró ninguna diferencia en la eficacia entre individuos vacunados y no vacunados.

En el caso de la eficacia en el tratamiento de la gripe, amantadina redujo la duración de la fiebre comparada con placebo en 0,99 días, pero no tuvo ningún efecto en el vertido nasal de los virus de la gripe A.

Con respecto a la seguridad, en los ensayos de eficacia de amantadina frente a placebo en la profilaxis de la gripe, las reacciones adversas más importantes que se han descrito han sido náuseas, insomnio y alucinaciones, así como abandonos debidos a los acontecimientos adversos. Otros efectos secundarios fueron los edemas en piernas y las alteraciones de tipo psíquico; con menor frecuencia aparecieron convulsiones, alteraciones visuales, hipotensión ortostática, etc. Todos ellos revierten al suspender el tratamiento y la mayoría desaparecen a los pocos días de la terapia continuada.

Se recomienda administrar amantadina con precaución en caso de insuficiencia renal y hepática, así como en pacientes con antecedentes de epilepsia, trastornos psíquicos e insuficiencia cardíaca congestiva. Está contraindicada en embarazo y lactancia. Sus interacciones más relevantes se producen con anticolinérgicos y estimulantes del sistema nervioso central.

Uno de los principales inconvenientes del tratamiento con amantadina es la rápida selección de cepas resistentes al virus A, a los 2-3 días de iniciado el tratamiento en, aproximadamente, un tercio de los pacientes.

### Inhibidores de la neuraminidasa

En la actualidad existen dos fármacos inhibidores de la neuraminidasa apro-

bados para uso clínico en la gripe, zanamivir y oseltamivir. Ambos han mostrado su actividad frente a una gran variedad de subtipos del virus de la gripe A, tanto humanos como aviares, y frente al virus de la gripe B.

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición selectiva de la neuraminidasa. Esta enzima de superficie del virus de la gripe es la que favorece la liberación de las nuevas partículas víricas formadas, permitiendo la infección viral de otras células. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias.

En cuanto a la eficacia en profilaxis, los inhibidores de neuraminidasa comparados con placebo, no demostraron ningún efecto frente a cuadros pseudogripales (oseltamivir 75 mg/día vía oral y zanamivir inhalado 10 mg/día), y dosis más altas no consiguieron mejorar los resultados. En el caso de gripe sintomática, la eficacia de oseltamivir por vía oral a dosis de 75 mg/día fue del 61% y del 73% a dosis de 150 mg/día. Zanamivir inhalado 10 mg/día, resultó eficaz en el 62% de los casos. Ninguno de los dos inhibidores demostró eficacia frente a la gripe asintomática.

En cuanto a la eficacia en el tratamiento, en los casos de gripe y comparado con placebo, estos fármacos acortaron el tiempo de aparición de mejoría de los síntomas en aproximadamente un día, cuando se administraban dentro de las 48 horas del inicio de la sintomatología. También disminuyeron los títulos nasales de virus excretados.

A continuación se revisan más a fondo los dos antivirales disponibles en el mercado farmacéutico español, haciendo hincapié en oseltamivir, menos conocido por ser el de más reciente aparición.

**Zanamivir.** Zanamivir se comercializó en nuestro país en 1999, y se presenta para su administración por vía inhalatoria en forma de polvo, predispensado en sistema Diskhaler. No está financiado por el Sistema Nacional de Salud. Su indicación autorizada es el tratamiento de la gripe tanto A como B en adultos y adolescentes de edad igual o superior a 12 años, que muestren síntomas típicos de la gripe cuando se ha detectado la presencia del virus en la

comunidad. Su administración debe iniciarse lo antes posible, en el espacio de 48 horas tras la aparición de los síntomas, depositando el fármaco en el tracto respiratorio mediante inhalación oral. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones (2 x 5 mg) 2 veces al día durante 5 días. Los estudios indican que cuando se administra por inhalación oral, sólo el 10-20% de la dosis se absorbe por vía sistémica, depositándose después a lo largo del tracto respiratorio. No se requiere ajuste de dosis en situaciones especiales.

En cuanto a la seguridad, se han descrito casos esporádicos de disminución de la función respiratoria y de broncoespasmo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tras la administración de zanamivir y, más raramente, casos en pacientes sin antecedentes de enfermedad respiratoria. Por todo ello, se deberá tener especial precaución y considerar cuidadosamente el balance beneficio riesgo de la utilización de zanamivir inhalado en pacientes con problemas respiratorios de este tipo. No se debe usar en el embarazo ni en la lactancia.

**Oseltamivir.** En febrero de 2007 llegó al mercado farmacéutico español el antiviral oseltamivir para el tratamiento de la gripe estacional. Diseñado para combatir todos los virus de la gripe 3, oseltamivir es un antiviral perteneciente al grupo de los inhibidores de la neuraminidasa que, administrado durante las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, permite moderar su intensidad, acortar el proceso gripal y reducir sus complicaciones. A diferencia de otros antivirales, los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos contra las dos familias del virus de la gripe A y B, responsables de las epidemias anuales de gripe estacional en humanos. Estos fármacos son compuestos análogos del ácido siálico (N-acetilglucosamina), que inhiben la neuraminidasa del virus, una proteína involucrada en la separación de la partícula vírica desde la superficie celular después del proceso de duplicación. Estos compuestos se unen a la neuraminidasa e impiden que la enzima rompa la interacción entre el ácido siálico de la membrana celular y la hemaglutinina de las partículas víricas, durante la salida del virión. Impiden la liberación de nuevas partículas del vi-

rus de la gripe desde células infectadas, evitando de esta manera la propagación del virus a células no infectadas.

Oseltamivir es un fármaco muy similar al zanamivir, con la importante diferencia de que se administra por vía oral (biodisponibilidad cercana al 80%). Es un fármaco también muy seguro, y sólo el 5-10% de los pacientes presenta náuseas y vómitos. Las indicaciones clínicas son las mismas que las de zanamivir.

La gripe estacional se controla normalmente mediante la vacunación. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) decidió que las ventajas de oseltamivir son mayores que sus riesgos en el tratamiento y prevención de la gripe, como método adicional en caso de pandemia y cuando las cepas de virus de la gripe son diferentes de las empleadas en las vacunas. Por todo ello, recomendó que se autorizara la comercialización de oseltamivir. La Comisión Europea concedió una autorización de comercialización de oseltamivir válida para toda la Unión Europea.

Recientemente, las autoridades sanitarias españolas han hecho acopio de este antiviral para su utilización en casos de exposición al virus de la gripe A/H5N1 y/o tratamiento, si se produjera una pandemia.

### Propiedades químicas y actividad antivírica de oseltamivir

El carboxilato de oseltamivir es un análogo de estado de transición del ácido siálico, que es un potente inhibidor selectivo de las neuraminidasas de los virus de la influenza A y B. El fosfato de oseltamivir es un profármaco éster de etilo que carece de actividad antivírica. El carboxilato de oseltamivir tiene espectro y potencia antivíricos similares a los del zanamivir. Inhibe el virus de la influenza A resistente a amantadina y rimantadina, y algunas variedades resistentes a zanamivir.

### Mecanismos de acción y resistencia de oseltamivir

La neuraminidasa del virus de la influenza desdobla residuos de ácido siálico terminales y destruye los receptores reconocidos por hemaglutinina ví-

rica que se encuentran sobre la superficie celular, en viriones progenie y en secreciones respiratorias. Esta acción enzimática resulta esencial para la liberación de virus a partir de células infectadas. La interacción del carboxilato de oseltamivir con la neuraminidasa causa un cambio de conformación dentro del sitio activo de la enzima, e inhibición de la actividad. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias.

Las variedades de influenza seleccionadas in vitro para resistencia al carboxilato de oseltamivir contienen mutaciones de hemaglutinina, de neuraminidasa o de ambas. Las variantes más frecuentes (mutaciones en las posiciones 292 en N2 y 274 en N1 de las neu-

raminidasas) reducen el potencial infeccioso y la virulencia en los modelos animales. Se ha observado que el tratamiento ambulatorio con oseltamivir conlleva cepas resistentes en 0,5% de los adultos y 5,5% de los niños; en los niños hospitalizados la frecuencia es mayor.

### Absorción, distribución y eliminación de oseltamivir

El fosfato de oseltamivir por vía oral se absorbe bien y se desdobra en carboxilato por medio de las esterasas del tubo digestivo o del hígado. El carboxilato es el que tiene actividad antivírica. Las concentraciones sanguíneas de fosfato de oseltamivir son bajas pero detectables, aunque sólo suponen un 3-5% de las del metabolito (carboxilato). Se estima que la biodisponibilidad del carboxilato es cercana al 80%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas del carboxilato es de 2,5-5 horas. Los alimentos no disminuyen la biodisponibilidad, sino que aminoran el riesgo de intole-

rancia gastrointestinal. Después de dosis de 75 mg, las concentraciones plasmáticas alcanzan un promedio de 0,07 mg/ml para el fosfato y un 0,35 mg/ml para el carboxilato. Este último tiene un volumen de distribución similar al del agua extracelular. La concentración en el lavado broncoalveolar en animales y el líquido del oído medio y los senos paranasales de los seres humanos es similar a la concentración plasmática. Después de la administración oral, la vida media plasmática del fosfato es de 1-3 horas y la del carboxilato, de 6-10 horas. Tanto el profármaco como el metabolito activo se eliminan inalterados por vía renal. El probenecid duplica la vida media plasmática del carboxilato, lo que indica que sufre secreción tubular mediante la vía aniónica.

**El virus causante de la gripe tiene una elevada capacidad de sufrir variaciones en sus antígenos de superficie**

### Efectos adversos de oseltamivir

La administración oral de oseltamivir puede asociarse a náusea, molestias abdominales y, con menor frecuencia, a vómito, probablemente a causa de la irritación local. Las molestias gastrointestinales suelen ser leves o moderadas, se resuelven en 1-2 días a pesar de la administración continua y se pueden prevenir mediante su administración con alimentos. La frecuencia de ese tipo de molestias es del 10-15% cuando el oseltamivir se utiliza para tratar influenza, y menor del 5% cuando se emplea para profilaxis. En un estudio sobre profilaxis en adultos ancianos se registró un aumento de la frecuencia de cefalalgia.

El fosfato de oseltamivir y el carboxilato interactúan con el sistema de citocromo P450 in vitro. Su unión a proteínas plasmáticas es baja. Hasta la fecha no se han reconocido interacciones farmacológicas importantes en clínica. Aparentemente, el oseltamivir no afecta a la fertilidad ni es teratógeno en los estudios con animales, pero no se conoce su seguridad durante el embarazo (cate-

## Dictamen positivo en la Unión Europea para oseltamivir en cápsulas más pequeñas

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Unión Europea ha recomendado la autorización de la comercialización de oseltamivir en cápsulas de 30 mg y 45 mg. Hasta ahora, sólo se presentaba en cápsulas con 75 mg de oseltamivir y en polvo para suspensión oral. Las cápsulas con una dosis menor de principio activo son una alternativa cómoda para el tratamiento y la prevención de la gripe de tipo A o B en pacientes de 1 o más años de edad. Dado que las cápsulas tienen un período de validez más largo que la formulación para la suspensión actualmente utilizada en los niños (5 y 2 años, respectivamente), también constituyen una mejor opción para la creación de *stocks* antipandémicos.

goría C). Dosis elevadas se han asociado a una mayor mortalidad, quizá por la mayor concentración en el encéfalo en ratas no destetadas. No está aprobado en niños menores de 1 año de edad.

### Aplicaciones terapéuticas y posología de oseltamivir

Oseltamivir es eficaz en el tratamiento y la prevención de la influenza A y B. El tratamiento de adultos o niños de 1-12 años con influenza aguda reduce 1-2 días la duración de la infección, disminuye el tiempo de la recuperación funcional y reduce un 40-50% el riesgo de padecer complicaciones que obliguen a administrar antibióticos. El tratamiento disminuye a la mitad el riesgo de hospitalización en los adultos. Cuando se utiliza como profilaxis durante la temporada de la influenza, el oseltamivir (75 mg/día en una sola dosis) es eficaz (entre el 70 y 90%) para reducir la probabilidad de padecer la infección en adultos activos no vacunados y en residentes de asilos vacunados; a corto plazo (7-10 días) protege contra la influenza en los contactos domésticos. La posología de oseltamivir es la siguiente:

- En adultos y adolescentes de 13 o más años de edad, la dosis oral recomendada es de 75 mg cada 12 horas, durante 5 días.
- En niños de 1-12 años de edad, las dosis orales se deben ajustar al peso corporal y se administran 2 veces al día: 30 mg para peso  $\leq$  15 kg; 45 mg para peso  $>$  15-23 kg; 60 mg para peso  $>$  23-40 kg y 75 mg para peso  $>$  40 kg.

En la prevención de la gripe, el tratamiento debe iniciarse dentro de los 2 días desde que se produce la exposición a un individuo infectado:

- En adultos y adolescentes de 13 o más años de edad se recomiendan 75 mg una vez al día, durante 7 días.
- En niños de 12 o menos años de edad no se ha establecido su eficacia y seguridad.

### Estudios realizados sobre oseltamivir

Los efectos de oseltamivir se comprobaron por primera vez en modelos de laboratorio antes de estudiarse en seres humanos. En seres humanos, oseltamivir se ha comparado con placebo en estudios de tratamientos de la gripe (2.413 adultos y adolescentes, 741 pacientes ancianos y 1.033 niños, incluidos niños con asma crónica). En estos estudios se midió su eficacia con una ficha en la que los pacientes registraban sus síntomas de forma graduada (sensación febril, dolor muscular, cefalea, irritación de garganta, tos, malestar general y rinorrea).

En la prevención de la gripe, oseltamivir se ha estudiado en pacientes que habían estado expuestos a la enfermedad al contraer la gripe algún familiar (962 casos) o durante una epidemia (1.562 sujetos y 548 sujetos ancianos internados en residencias). En estos estudios se midió el número de casos de gripe, demostrados mediante pruebas de laboratorio. En un estudio se examinó también el uso de oseltamivir

en el entorno familiar (277 familias), tanto para tratar a la persona con gripe como para tratar o prevenir la gripe en quienes estaban en contacto con ella.

En los estudios de tratamiento en adultos, oseltamivir redujo la duración de la enfermedad desde 5,2 días en los pacientes que recibieron placebo hasta 4,2 días en los que tomaron oseltamivir. La reducción de la duración de la enfermedad en los niños de 1-6 años fue de 1,5 días.

En los estudios de prevención, oseltamivir redujo la incidencia de la gripe entre las personas en contacto con un paciente infectado (en el estudio realizado durante una epidemia, el 1,2 % de las personas que tomaron oseltamivir desarrollaron la gripe tras el contacto, frente al 4,8% de las que recibieron placebo). En las familias en las que estaba infectado uno de sus miembros, presentaron gripe el 7% de los familiares residentes en la misma casa que habían tomado oseltamivir profilácticamente, frente al 20% de los que no recibieron este tratamiento preventivo.

Oseltamivir ha resultado bien tolerado y eficaz en los pacientes de la unidad de Hematología/Oncología del Strong Memorial Hospital de Estados Unidos como profilaxis de la influenza A en conjunción con medidas tradicionales de control de la infección de la gripe.

A partir de un estudio de cohorte retrospectivo (PharMetrics Patient-Centric Database, 2001-2006), se ha podido concluir que oseltamivir ha sido eficaz en la reducción del riesgo de diagnóstico de neumonía y otitis media en la población general y en los niños, y en las tasas de hospitalización de la población general cuando se ha prescrito dentro del día de la presentación del virus de la influenza. □

### Bibliografía general

- Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, et al. Antivirales en la gripe. Notas farmacoterapéuticas (Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria del Servicio Madrileño de Salud. Comunidad de Madrid). 2006;13.
- Fine LS, Gibson G, Graman PS. Tolerability and efficacy of Oseltamivir for managing an Influenza A Outbreak in an Inpatient Hematology/Oncology Unit. *Am J Infect Control*. 2007; 35:E120.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2006.
- Pelletier EM, Blumentals WA. Reduction in the risk of pneumonia and otitis media following oseltamivir use for influenza: results from a health claims database (2001-2006). *Ann Emerg Med*. 2007;50(Suppl 1):S20.