



## EDITORIAL

# Utilización de antivíricos en las pandemias gripales

## Use of antivirals in influenza pandemics

Eduard Diogène Fadini<sup>a,b,c,\*</sup>, Dolores Rodríguez Cumplido<sup>a,c</sup>  
y Montserrat Bosch Ferrer<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Fundación Institut Català de Farmacología, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup>Departament de Farmacología i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona, España

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2009

La gripe es causa de epidemias anuales y da lugar a un incremento de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad. En 2009 la publicación de numerosas noticias sobre la gripe por el nuevo virus A/H1N1 y el temor ante la pandemia han generado alarma mundial.

Para la prevención y el tratamiento de la gripe hay 2 grupos de antivíricos con diferentes mecanismos de acción. Los adamantanos (amantadina y rimantadina), que bloquean la descapsidación en el interior de la célula, y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), que inhiben la liberación de nuevos viriones de las células infectadas e impiden la propagación de los virus<sup>1</sup>.

En el “tratamiento de la gripe estacional”, el oseltamivir y el zanamivir han mostrado una eficacia modesta. Administrados durante las primeras 48 h, reducen la duración de los síntomas uno o 2 días y, en personas con riesgo de complicaciones, reducen ligeramente la incidencia de neumonía y la tasa de ingreso<sup>1</sup>. En la “profilaxis postexposición” su efecto preventivo es del 80–85% de los tratados. Un metaanálisis reciente indica que su eficacia es modesta para el tratamiento y la profilaxis de la gripe estacional en niños<sup>2</sup>. Además, desde 2008 se ha detectado casi un 100% de las cepas de virus “resistentes” a oseltamivir pero no a zanamivir<sup>3,4</sup>. 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. Una mutación espontánea de la cepa predomi-

nante del virus impide la unión del oseltamivir. Como el zanamivir no necesita que la neuraminidasa cambie de forma para fijarse, es más difícil que se desarrolle resistencia<sup>5</sup>. La aparición de resistencia al oseltamivir parece ser independiente de la prevalencia de uso del fármaco<sup>6</sup>.

El nuevo virus A/H1N1 se ha mostrado sensible in vitro a oseltamivir y zanamivir, pero resistente a amantadina y rimantadina<sup>7</sup>. No obstante, se desconoce la eficacia clínica de oseltamivir y zanamivir, tanto para la prevención como para el tratamiento<sup>8</sup> y, aunque el nuevo virus A/H1N1 es sensible a ambos, se han notificado ya casos de resistencia al oseltamivir<sup>9</sup>.

En pacientes tratados con estos antivíricos se han descrito “efectos adversos”, a veces graves. El zanamivir, de administración por vía inhalada, se ha asociado a broncoespasmo grave ocasional y con deterioro de la función respiratoria, sobre todo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El oseltamivir produce trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal e incluso hemorragia digestiva) y se han descrito reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y angioedema), aumento de aminotransferasas y hepatitis, confusión y convulsiones. La notificación de casos de arritmias (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<sup>8</sup>. También se han notificado casos de muerte súbita durante el sueño y casos de trastornos graves del comportamiento, con

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ed@icf.uab.es (E. Diogène Fadini).

resultado de suicidio en 2 adolescentes tratados con oseltamivir<sup>10,11</sup>.

Desde el inicio de la pandemia de la nueva gripe, se intenta determinar qué personas tienen más riesgo de complicaciones de la infección por el virus. La “obesidad” y la “gestación” parecen conferir mal pronóstico. Observaciones recientes sugieren que los “adultos de más de 60 años de edad” muestran cierta inmunidad hacia el nuevo virus A/H1N1, aunque esto no significa necesariamente que estén protegidos contra éste, pero sí explicaría por qué la tasa de incidencia de enfermedad clínica es más elevada en adultos jóvenes<sup>12</sup>.

La European Medicines Agency (EMA) hizo unas recomendaciones sobre el uso de oseltamivir en “niños menores de un año” y de oseltamivir y zanamivir durante la “gestación y la lactancia”. En el contexto de la situación de pandemia, los datos sugieren que los efectos beneficiosos de estos antivíricos durante la gestación o la lactancia superan los riesgos. La revisión de los datos disponibles no parece mostrar nuevos riesgos de toxicidad para el feto en mujeres “gestantes” tratadas con oseltamivir<sup>13</sup>. La red europea ENTIS (European Network Teratology Information Services), de vigilancia de la teratogenia por medicamentos, mantiene un seguimiento estrecho de las mujeres gestantes tratadas con oseltamivir durante este brote de gripe.

Las “vacunas” contra la gripe estacional usadas en los últimos años probablemente no confieren protección contra el nuevo virus A/H1N1. La EMA ha aprobado 3 vacunas frente al virus de la gripe A/H1N1<sup>14</sup>.

## Reflexiones

- La posibilidad de efectos graves por estos fármacos pesa mucho, si se la compara con su efecto beneficioso modesto en la prevención y tratamiento de la gripe. Como consecuencia sólo debería indicarse en pacientes muy seleccionados.
- Dada la incertidumbre sobre la eficacia de los antivíricos y sobre las características clínicas de los pacientes en los que podría estar justificado el riesgo asociado a su administración, sería recomendable promover la investigación clínica independiente basada en el registro de los pacientes tratados.
- Es conveniente seguir las recomendaciones del plan de farmacovigilancia específico para el uso de oseltamivir y zanamivir en la nueva gripe A/H1N1 que ha diseñado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Para la gran mayoría de los pacientes, el tratamiento de la nueva gripe no difiere del de la gripe estacional:

reposo, hidratación y, en caso de fiebre, antitérmicos (paracetamol).

## Bibliografía

1. Gripe, gripe aviaria y antivíricos. *Butll Groc*. 2006;19:1-4.
2. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
3. Weinstock DM, Zuccotti G. The evolution of influenza resistance and treatment. *JAMA*. 2009;301:1066-9.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antivirals and Antiviral Resistance - Influenza. [actualizado 4/6]. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/Health\\_topics/influenza/antivirals.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/Health_topics/influenza/antivirals.aspx).
5. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med*. 2009;360:953-6.
6. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA*. 2009;301:1034-41.
7. CDC. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR*. [Citado 11 de noviembre de 2009] Disponible en: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm?s\\_cid=mm58d0428a1\\_x](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm?s_cid=mm58d0428a1_x).
8. Antivíricos en la gripe: entre la incertidumbre y la urgencia de la pandemia por el nuevo virus A/H1N1. *Butll Groc*. 2009;22:5-8.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis—North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:969. [Citado 11 de noviembre de 2009] Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5835a1.htm>.
10. Efectos adversos psiquiátricos por oseltamivir. *Butll Farmacovigilància Catalunya*. 2007;5:13-5.
11. Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: Case series and overview of casual relationships. *Int J Risk & Saf Med*. 2008;20:5-36.
12. Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR*. 2009;58:521-4. [Citado 11 de noviembre de 2009] Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>.
13. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *Can Med Assoc J*. 2009;181:55-8.
14. European Medicines Agency. Pandemic influenza (H1N1) web-site. Vaccines [Citado 11 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/influenza/vaccines/home.htm>.