

Nuevos Medicamentos para la Gripe

Documento de consenso final del taller realizado en la X Reunión Nacional del GAPURMED. Ushuaia, Octubre de 2000.

Coordinadores y redactores: Mabel Valsecia y Martín Cañas

INTRODUCCION

La gripe es una causa frecuente de infección respiratoria aguda que puede afectar a todos los grupos etáreos. En los últimos 30 años, los esfuerzos para su prevención y tratamiento se han centrado sobre todo en el uso de vacunas de virus inactivados en personas de edad avanzada y en las que padecen enfermedades crónicas, en las cuales la gripe incrementa el riesgo de complicaciones. En los últimos años se han producido algunos avances para su prevención y tratamiento. Se ha demostrado que una vacuna experimental viva, atenuada, trivalente y de administración intranasal es altamente eficaz para proteger a niños pequeños contra la gripe A (H3N2) y la gripe B.

Nuevos medicamentos antivirales, cuya estructura molecular está basada en la de la molécula de la neuraminidasa, han sido evaluados en ensayos clínicos y se ha observado que son efectivos sobre la gripe A y sobre la B. El uso esperado de estos nuevos antivirales ha acelerado el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas que puedan ser practicadas en los mismos centros de atención. La disponibilidad de nuevas pruebas diagnósticas, nuevos antivirales y nuevas vacunas alterará sin duda el estado de la lucha contra la gripe y tendrá un impacto sobre la práctica clínica¹.

El uso apropiado de los medicamentos reside, en gran medida, en la correcta identificación del cuadro clínico, y debe tenerse presente que en nuestro medio existen dificultades para realizar, en forma regular, sencilla y oportuna, un diagnóstico específico de rutina que permita identificar la gripe viral producida por el virus de la influenza².

USO DE ANTIVIRALES EN LA GRIPE

El desarrollo de antivirales específicos para la gripe producida por el virus de la influenza, ha sido objeto de numerosos estudios, y recientemente se ha aprobado el registro de dos nuevos medicamentos. Entre los ya reconocidos por su acción antiviral contra el virus de influenza tipo A se encuentran la amantadina y la rimantadina, moléculas químicamente relacionadas.

La acción de estas drogas se produce una vez que el virus de tipo A ingresa a la célula, debido a la inhibición del proceso de ruptura de la membrana externa del virus.

En 1966, la amantadina fue aprobada en EE.UU. para la profilaxis de influenza de tipo A (H3N2) y en 1976 para el tratamiento y la profilaxis en adultos mayores de un año. La rimantadina, en tanto, fué aprobada en ese país para la profilaxis en niños (en 1993), pero los expertos también la recomiendan para el tratamiento específico de la enfermedad.

La utilización de estos medicamentos debe estar en estricta relación con el riesgo del individuo y con la existencia o no de focos epidémicos bien diagnosticados de influenza tipo A (especialmente cuando se trata de la recomendación de su uso en instituciones) y también con el estado inmunitario de los pacientes que serán tratados^{3,5}.

Estos agentes no son activos sobre el virus B de la gripe, producen efectos adversos importantes, especialmente neurológicos, y pueden desarrollar resistencia viral⁴.

Inhibidores de la neuraminidasa

El desarrollo de nuevas drogas inhibidoras de la neuraminidasa del virus, con especificidad de acción, condujo a que varias agencias reguladoras de medicamentos de distintos países (incluidas la FDA y la ANMAT) aprobaran entre 1999 y 2000 los principios activos zanamivir y oseltamivir. A diferencia de la amantadina y la rimantadina, que actúan sobre el virus de la gripe A, los inhibidores de la neuraminidasa inhiben la multiplicación de los virus de la gripe A y de la B.

Otra diferencia significativa entre ellas y sus predecesoras es que han sido aprobadas para el tratamiento y no para la profilaxis de la enfermedad. La indicación más precisa es para el tratamiento de los síntomas de influenza dentro de las 48 hs de iniciada la enfermedad.

Estas drogas tienen vías de administración diferentes. Se encuentran en marcha investigaciones destinadas a permitir su aplicación en niños. Ambas son de muy reciente aprobación y requieren, al momento de

su comercialización, un seguimiento estricto que permita detectar eventuales efectos adversos no registrados durante la Fase III de investigación³.

Recientemente, se han informado restricciones específicas para el uso de zanamivir, en pacientes con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁵.

A continuación, se presenta un resumen de las diferentes acciones de los antivirales contra el virus de la influenza y de sus características farmacológicas.

Zanamivir

El zanamivir, un análogo del ácido siálico, es un inhibidor de la neuraminidasa que administrado directamente sobre las vías respiratorias ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de influenza de tipos A y B.

La vía de administración es inhalatoria y la dosificación recomendada son dos inhalaciones (5 mg/ ampolla inhalada, para una dosis total de 10 mg) dos veces por día durante 5 días. Se deben dar dos dosis el primer día de tratamiento, siempre que sea posible con 2 horas por lo menos de intervalo entre las dosis. En los días siguientes, las dosis deben administrarse cada 12 horas. Debe aconsejarse a los pacientes que completen el curso de tratamiento de 5 días, aún cuando desaparezcan los síntomas.

Cuando los pacientes utilicen al mismo tiempo un broncodilatador inhalado, éste debe ser administrado primero.

Luego de la administración, se absorbe aproximadamente 10% de la dosis inhalada de zanamivir. El fármaco se metaboliza, aunque una fracción se excreta inalterada por vía renal. El fármaco no absorbido se elimina en las heces^{5,6}.

Estudios clínicos

Se publicaron 2 ensayos clínicos controlados contra placebo: en uno de ellos se incluyeron a 417 pacientes adultos con síntomas de gripe y menos de 48 y 36 horas de evolución, mientras que en el restante los pacientes fueron 455 y el tiempo de evolución fue de 36 horas^{7,8}. En los pacientes tratados con zanamivir se redujo la duración de síntomas mayores de influenza A y B, de 1 a 1,5 días. Los pacientes que recibieron el fármaco experimentaron más rápido alivio de la fiebre, el dolor de cabeza, las mialgias, el dolor de garganta y la tos. Se beneficiaron más aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones (por ejemplo, los ancianos).

Los eventos adversos informados con el uso de zanamivir ocurrieron con una incidencia baja e inclu-

yeron: dolor de cabeza (2%), vértigo (2%), náuseas (3%), diarrea (3%) y también efectos respiratorios como sinusitis y bronquitis (3%), tos, síntomas nasales e infecciones (2%). Algunos pacientes con enfermedad respiratoria subyacente pueden experimentar broncoespasmo o disminución de la función pulmonar.

Debe informarse de este riesgo potencial a los pacientes con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aconsejarles que tengan disponible un broncodilatador inhalatorio de acción rápida. Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios luego de la administración de zanamivir, se debe discontinuar el uso de la droga.

No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños menores de 12 años.

El uso preventivo de zanamivir se evaluó en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. Al comienzo de la estación de la gripe se reclutaron 1.107 adultos sanos de 18 a 69 años que fueron asignados aleatoriamente al grupo tratado con zanamivir (N= 553) o al que recibía el placebo (N= 554). La dosis administrada de zanamivir fue de 10 mg/día, como inhalación oral, durante 4 semanas. Se efectuó un registro diario de la aparición de enfermedad y los registros fueron evaluados semanalmente.

El zanamivir mostró una eficacia del 67% en la prevención de la influenza clínica con confirmación de laboratorio y del 84% para prevenir la enfermedad con confirmación de laboratorio y fiebre. Todas las infecciones gripales que ocurrieron en la estación con o sin síntomas fueron prevenidas con una eficacia del 31% (4-50%). La naturaleza e incidencia de efectos adversos en el grupo tratado con zanamivir no difirió de la del grupo tratado con placebo⁹.

Oseltamivir

El fosfato de oseltamivir es una prodroga que debe transformarse en carboxilato de oseltamivir, su forma activa^{5,10}.

La dosificación recomendada de oseltamivir es 75 mg dos veces por día durante 5 días. En los pacientes con aclaramiento de creatinina de hasta 30 ml/minuto se recomienda una dosis de 75 mg, una vez por día, durante 5 días. Cuando los pacientes olvidan una dosis, deben tomarla en cuanto lo recuerden, a menos que falten 2 horas para la próxima dosis fijada.

Luego de la administración oral, el oseltamivir se absorbe rápidamente y es metabolizado por esterasas hepáticas a carboxilato de oseltamivir. Por lo menos el 75% de una dosis alcanza la circulación sistémica como carboxilato. Este derivado activo no se metaboliza y se elimina completamente por excreción renal.

Estudios clínicos

Se han publicado estudios clínicos controlados con placebo con 1.559 y 629 pacientes de 18 a 65 años^{8,9}. En éstos se observó una reducción de 1,3 días (30%) en el tiempo medio de duración de la gripe de los pacientes tratados con oseltamivir comparados con los que recibían placebo. El tiempo de mejoría era calculado desde la iniciación del tratamiento hasta el momento en que se evaluaba que todos los síntomas (fiebre, congestión nasal, dolor de garganta, tos, fatiga, dolores de cabeza, fríos y sudores) estaban «ausentes» o «leves». No se ha establecido la efectividad de la droga en pacientes que empiezan el tratamiento después de haber tenido los síntomas durante más de 40 horas.

Los eventos adversos descritos con el uso de oseltamivir son náuseas (10%) y vómitos (9%), generalmente de grado leve a moderado y que habitualmente se presentaron en los 2 primeros días de administración. Estos efectos pueden reducirse si la medicación se toma con leche o con comida. Otros eventos adversos que aparecieron con una frecuencia 1% mayor que en los que recibieron placebo, fueron: bronquitis (2%), insomnio (1%) y vértigo (1%).

Está aprobado para su uso sólo en pacientes mayores de 18 años¹³.

CONCLUSIONES

Ambos fármacos disminuyen 1 a 1,5 días la duración de los síntomas de la gripe en los grupos tratados. Este dato aislado no resulta suficiente para justificar la prescripción de estos agentes, pensando en la prevención de complicaciones serias, puesto que no se ha demostrado que sean efectivos en la prevención de las complicaciones asociadas a la influenza.

Hasta la fecha, no se han publicado evidencias o pruebas que el zanamivir o el oseltamivir sean mejores que el ibuprofeno o paracetamol para aliviar los síntomas de la gripe.

En conclusión: se necesitan más estudios para que estos agentes ocupen un lugar en la terapéutica de la gripe. Los únicos beneficios demostrados son acortar los síntomas 1 a 1,5 días con un costo elevado y sin estudios comparativos con otros agentes sintomáticos.

La vacunación continúa siendo el principal método de prevención y control de la influenza. Esta será efectiva sólo cuando exista relación entre la vacuna y las cepas circulantes.

Bibliografía

Nota:

La bibliografía citada en el presente documento constituye una selección de la utilizada en el taller, la cual fué identificada a través de la base de datos Medline y la base de datos Sietes (Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud) del Instituto Catalán de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona (España).

- 1- Buschiazzo H O , Cañas M. Gripe y medicamentos. Femeba Hoy. Junio de 2000. Pág 8-9
- 2- Cox NJ; Subbarao,K (1999): Influenza. Lancet 1999;354:1277-81
- 3- Pérez A.C. La Gripe por Influenza Año 2000: Vacunas y Medicamentos. ANMAT Vol. 8 (Nº 1) - Febrero 2000
- 4- Wenzel RP Expanding the treatment options for influenza. JAMA 2000 283:1057-9
- 5- Gubareva L V, Kaiser L, Hayden F G. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 2000; 355:827-35
- 6- Waghorn S L, Goa K L. Zanamivir. Drugs 1998;55:721-725
- 7- Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. N Engl J Med 1997;337:874-80.
- 8- 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;352:1877-81.
- 9- Monto AS; Robinson DP; Herlocher ML; Hinson JM; Elliott MJ; Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. JAMA. 1999;282,31-35
- 10- Bardsley-Elliott A, Noble S. Oseltamivir. Drugs 1999;58:851-860
- 11- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 2000;283:1016-24
- 12- Hayden FG, Atmar RL, Schilling AM, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills RG. The Oseltamivir Study Group Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. N Engl J Med 1999;341:1336-43
- 13- Información farmacológica. Rev Panam Salud Pública 2000;58-59
- 14- Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48(RR-14):1-9.
- 15- Anónimo. Zanamivir en la grip. Butlletí d informació terapèutica. 1999;11:47
- 16- Long JK, Mossad SB, Goldman MP. Antiviral agents for treating influenza. Cleve Clin J Med 2000;67:92-5
- 17- van Loon FP, Voordouw AC, Simonian S, Koopmans PP. Critical review of anti-influenza drugs. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:165-169 (resumen medline)