

Informe Area Farmacológica



Gripe y Medicamentos

*Dr. Martín Cañas
Dr. Héctor Buschiazzo*

Introducción

Existen diversos medicamentos utilizados en la gripe que requieren de un análisis de su especificidad. En gran medida, el estudio del uso apropiado de los medicamentos reside en la correcta identificación del cuadro clínico, muchas veces incorrecta o efectuado en forma inoportuna. Además, aún existen en nuestro medio dificultades para realizar, en forma regular, sencilla y oportuna, un diagnóstico específico de rutina que permita identificar la gripe viral producida por Influenza.

MEDICAMENTOS INESPECIFICOS

En términos generales, se consideran medicamentos antigripales a aquellas asociaciones medicamentosas (antifebriles, antitusivos, descongestivos, nasales, vitamina C y los denominados AINE o antiinflamatorios no esteroides), reconocidas por su acción analgésica y antifebril. La utilización de antibióticos requiere, en todos los casos, un uso racional y acertado: sólo deben utilizarse cuando se estime que pueden coexistir o agravarse patologías de origen bacteriano.⁽¹⁾

MEDICAMENTOS ESPECIFICOS

El desarrollo de antivirales específicos la gripe producida por Influenza, ha sido objeto de numerosos estudios, y recientemente se ha aprobado la aparición en el mercado de nuevos medicamentos. Entre los ya reconocidos por su acción antiviral contra el virus de Influenza tipo A se encuentran la amantidina y la rimantidina, 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. Ello ocurre antes del inicio de la replicación, debido al bloqueo de la actividad del canal de iones de la proteína M2 que ésta ejerce. En 1966, la amantidina fue aprobada en USA para el profilaxis de Influenza de tipo A (H3N2), y en 1976 para el tratamiento y profilaxis en adultos mayores de un año. La rimantidina, en tanto, fue 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 (especialmente cuando se trata de la recomendación de su uso en instituciones), y también con la condición y el estatus inmunitario de los pacientes que serán tratados. ^(1,3)

El uso de estos agentes se ve restringido puesto que no son activos sobre el virus B de la gripe, tienen efectos adversos importantes, especialmente neurológicos, y porque se ha desarrollado resistencia viral. ⁽²⁾

Inhibidores de la neuraminidasa

El desarrollo de nuevas drogas inhibidoras de la neuroaminidasa del virus con especificidad de acción, condujeron a que varias agencias reguladoras de distintos países (incluidas FDA y ANMAT) aprobaran entre 1999 y 2000 los principios activos **zanamivir y oseltamivir**. Ambas drogas actúan sobre la inhibición de la producción de proteínas N de superficie, la cual, en comparación con la proteína H, tiene una condición de uniformidad y de no variabilidad. El modelo elegido fue el de la búsqueda de la competición por análogos del ácido siálico. ⁽¹⁾

En este sentido, la proteína N incluye tanto a los virus de Tipo A y de Tipo B, sin marcadas diferencias o variabilidades, y ello permite que estas drogas puedan ser utilizadas para ambos tipos de virus. 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 la Influenza dentro de las 48 hs de iniciada la enfermedad.

La utilización de estas drogas responde a vías de aplicación diferentes, y 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 detectados durante las Fases III de investigación. ⁽¹⁾

Recientemente, se han informado restricciones de uso específicas para el **zanamivir**, en cuanto a su indicación en pacientes con asma o con enfermedades pulmonares u obstrucciones crónicas. ⁽¹²⁾

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

Zanamivir

La dosificación recomendada de zanamivir es 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 en el primer día de tratamiento, siempre que sea posible, con 2 horas por lo menos de intervalo entre las dosis. En los días siguientes, deben administrarse las dosis cada 12 horas (ej., mañana y tarde) en aproximadamente el mismo momento cada día. Deben aconsejarse a los pacientes que terminen completo el curso de 5 días de tratamiento aun cuando empiecen a sentirse bien. Los pacientes que están usando un broncodilatador inhalado que se administra al mismo tiempo con zanamivir, deben usar su broncodilatador primero.

Luego de la administración, aproximadamente 10% de la dosis inhalada de zanamivir se absorbe por vía sistémica. No se metaboliza y se excreta por vía renal como droga inalterada. La droga no absorbida se excreta en heces. ^(3,4)

Estudios clínicos

En los estudios clínicos controlados contra placebo publicados incluyeron a 417 y 455 pacientes adultos con síntomas de gripe y menos de 48 y 36 horas de evolución. ^(5,6) En los pacientes tratados con zanamivir se redujó la duración de síntomas mayores de influenza A y B de 1 a 1,5 días. Los pacientes que recibieron el fármaco comparado con placebo, experimentaron más rápido alivio de fiebre, dolor de cabeza, mialgia, dolor de garganta,

y tos. Se beneficiaron más aquellos pacientes con mayor riesgo (por ejemplo, ancianos). Sólo se demostró la eficacia en pacientes, en quienes el tratamiento se comenzó dentro de 2 días del comienzo de los síntomas. Los eventos adversos informados con el uso de zanamivir ocurrieron con una incidencia baja e incluyeron: dolor de cabeza (2%), vértigo (2%), náusea (3%), y diarrea (3%), así como efectos respiratorios como sinusitis y bronquitis (3%), tos, síntomas nasales, e infecciones (2% de los pacientes cada uno). Algunos pacientes con enfermedad respiratoria subyacente pueden experimentar broncoespasmo. El fármaco también puede producir una disminución de la función pulmonar en estos pacientes.

Deben informarse de este riesgo potencial a los pacientes con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aconsejar tener disponible un broncodilatador inhalatorio de acción rápida. Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios luego de la administración de zanamivir, deben discontinuar el uso de la droga.

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

Oseltamivir

La dosificación recomendada de oseltamivir es 75 mg dos veces por día durante 5 días. En los pacientes con clearance de creatinina de 30 mL/minuto o menor, se recomienda una dosis de 75 mg una vez por día por 5 días. Cuando los pacientes olvidan una dosis, deben tomarla en cuanto lo recuerden, a menos que este dentro de las 2 horas de la próxima dosis fijada.

Luego de la administración oral, el oseltamivir se absorbe rápidamente y se convierte extensivamente, principalmente por esterasas hepáticas, a carboxilato de oseltamivir. Por lo menos el 75% de una dosis alcanza la circulación sistémica como carboxilato de oseltamivir. Este derivado activo no se metaboliza y se elimina completamente por excreción renal. Una reducción en la dosificación se recomienda en los pacientes con clearance de creatinina menor de 30 mL/minuto.

El fosfato de oseltamivir es una prodroga que sufre la hidrólisis del éster a su forma activa, el carboxilato del oseltamivir.^(3,7)

Estudios clínicos

Se han publicado estudios clínicos controlados con placebo con 1559 y 629 pacientes de 18 a 65 años.^(8,9) En estos se observó una reducción de 1,3 días (30%) en la reducción del tiempo medio de mejora en pacientes tratados con oseltamivir comparados con los pacientes que recibían placebo. El tiempo de mejoría era calculado desde la iniciación del tratamiento hasta el momento cuando todos los síntomas (la fiebre, congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores, fatiga, dolores de cabeza, fríos, y sudores) se evaluaban como "ausentes" o "leves". La efectividad de la droga en pacientes que empiezan el tratamiento después de haber tenido los síntomas durante más de 40 horas no se ha establecido.

Los eventos adversos normalmente experimentados con el uso de oseltamivir son náuseas (10%) y vómitos (9%) generalmente de grado leve a moderado, y normalmente ocurrieron en los primeros 2 días de administración. Estos efectos pueden reducirse si la medicación se toma con leche, o con comida. Otros eventos adversos que ocurrieron en 1% o más de pacientes y más frecuentemente que en los pacientes con placebo incluyeron: bronquitis (2%), insomnio (1%), y vértigo (1%).

Está aprobado para su uso solo en pacientes mayores de 18 años.⁽¹⁰⁾

Recomendaciones para el uso de los inhibidores de la neuraminidasa

La Food and Drug Administration (FDA) y el Center for Diseases Control (CDC) han difundido recomendaciones tanto a los médicos como a los pacientes, para que tomen conocimiento tanto de los beneficios como de las limitaciones de estos nuevos medicamentos. Las recomendaciones son las siguientes:^(1,11)

1. La vacunación continúa siendo el método primario para la prevención y el control de la Influenza. Será más efectiva cuanto mayor relación haya con las cepas circulantes, dependiendo de la especificidad y tipo de estas cepas.
2. Resulta de gran importancia que la vacuna, además de ser prescrita, sea utilizada en los grupos de riesgo para la prevención de la enfermedad. Debe tenerse en cuenta que los efectos adversos o complicaciones siempre deberán evaluarse en cuanto al balance riesgo-beneficio óptimo.

3. Los medicamentos antivirales contra la Influenza deben ser prescritos cuando haya certeza de infección viral, y con cuidado extremo de no estar en presencia de enfermedades de origen bacteriano sobre las cuales no tendrán ningún tipo de actividad.
4. No se ha demostrado que estos nuevos medicamentos sean efectivos en el tratamiento de las complicaciones asociadas a la Influenza (ej.: neumonía). Los antivirales sólo son efectivos si se administran durante las primeras horas de manifestación de los síntomas.
5. Resulta de vital importancia el conocimiento de los efectos adversos, incluidos en los prospectos

CONCLUSIONES

Ambos fármacos disminuyen la duración de los síntomas en los grupos tratados en 1 a 1,5 días y sin duda representan un avance en el manejo de la gripe. Sin embargo cabe resaltar que se han evaluado en un número pequeño de pacientes de alto riesgo, que son los que mayores probabilidades de beneficiarse tienen con el tratamiento. Tampoco se han evaluado de forma adecuada su impacto sobre las complicaciones, el número de internaciones o la mortalidad, existiendo discrepantes resultados .^(12, 13, 14)

La aparición de resistencia es un punto de preocupación debido a que su uso empírico se extenderá sin duda dado que debe usarse dentro de las primeras horas de aparición de los síntomas, cuando es poco factible tener certeza de la infección por influenza.⁽¹²⁾

Han sido poco estudiados en niños y ancianos, por lo cual no se recomienda su uso en estos grupos.

El uso de estos antivirales requiere la certeza previa de la existencia de virus de la gripe.

De tal manera que su uso racional es extremadamente limitado, si no se quiere hacer una sobreutilización medicamentosa.

Su costo es elevado.

No es curativo, ni preventivo , simplemente mejora la sintomatología.

Se necesitan más trabajos cuyas variables principales sean la tasa de complicaciones secundarias y mortalidad más que la duración de los síntomas

Es deseable realizar trabajos comparativos con otros fármacos, en particular analgésicos antitérmicos como el paracetamol.

Se necesitan estudios comparativos entre ambos inhibidores

No está aprobado su uso en niños

Bibliografía

- 1- Pérez Analía C La Gripe por Influenza Año 2000: Vacunas y Medicamentos. ANMAT Vol. 8 (Nº 1) - Febrero 2000
- 2- Wenzel RP Expanding the treatment options for influenza. *JAMA* 2000 Feb 23;283(8):1057-9
- 3- Gubareva L V, Kaiser L, Hayden F G. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355:827-35
- 4- Waghorn S L, Goa K L. Zanamivir. *Drugs* 1998;55:721-725

- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999;58:851-860
- 8- 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 Feb 23;283(8):1016-24
- 9- Frederick G. Hayden, Robert L. Atmar, Margo Schilling, Casey Johnson, Donald Poretz, David Paar, Les Huson, Penelope Ward, Roger G. Mills, the Oseltamivir Study Group. Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-43
- 10- Información farmacológica. *Rev Panam Salud Publica* 2000;7(1):58-59
- 11- Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-14):1-9.
- 12- Anónimo. Zanamivir en la grip. *Butlletí d informació terapèutica*. 1999;11:47
- 13- Long JK, Mossad SB, Goldman MP. Antiviral agents for treating influenza. *Cleve Clin J Med* 2000 Feb;67(2):92-5
- 14- van Loon FP, Voordouw AC, Simonian S, Koopmans PP. Critical review of anti-influenza drugs. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2000 Jan 22;144(4):165-169 (resumen medline)