

Introducción:

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda muy contagiosa de importancia global debido a la gran morbimortalidad que genera. La epidemia anual de influenza es causada por virus que cambian su composición antigénica lo suficiente para reinfectar personas que ya fueron infectadas por cepas relacionadas que circularon previamente; y la pandemia puede ocurrir inesperadamente como resultado de la emergencia de nuevos subtipos de influenza A almacenados en los pájaros. Si bien la vacuna es la mejor medida contra la influenza, su eficacia se ve limitada por la naturaleza cambiante de las propiedades antigénicas del virus de la influenza A y porque muchos pacientes de riesgo aún no reciben la vacuna. Por otro lado, existe un creciente reconocimiento que gran parte del costo social, médico y económico se atribuye a la epidemia en población de bajo riesgo, no seleccionada para la indicación de la vacuna.¹ Las primeras drogas antivirales probadas para la prevención y tratamiento de la influenza fueron la amantadina y la rimantadina, únicamente útiles en influenza de tipo A, ambos con una eficacia superior al 70 a 90% en prevenir la aparición de la enfermedad y con una capacidad de reducir la duración de los síntomas en un 50% cuando son usadas para el tratamiento de la enfermedad. La limitación de estas drogas es la aparición de efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, como insomnio, ansiedad, irritabilidad y dificultad en la concentración, fundamentalmente con amantadina; y la aparición de resistencia viral a las drogas.²

Los nuevos inhibidores de la neuramidinasa son drogas promisorias en el control de la influenza por que tienen un mayor espectro de acción (útiles tanto en la influenza A como en la B) una mejor tolerancia y un menor potencial para la emergencia de resistencia en relación a los viejos antivirales.³ Las drogas que han sido aprobadas para su uso en humanos son el zanamivir, no disponible aun en Argentina, y el oseltamivir. Nos detendremos en algunas características útiles para su prescripción.

El oseltamivir es un antiviral eficaz en prevención y tratamiento de la influenza de tipo A y B. Es similar en estructura al zanamivir, pero tiene mejor biodisponibilidad oral, por lo cual puede darse por esta vía (El Zanamivir sólo puede usarse por vía inhalatoria, lo cual limita su utilidad clínica).

¿Cuáles son las nuevas indicaciones?

La FDA ha aprobado muy recientemente el uso de oseltamivir en la Profilaxis de influenza en pacientes de 13 y más años, y en el tratamiento de influenza en pacientes pediátricos de más de 1 año.⁴

¿Qué estudios avalan estas indicaciones?

Profilaxis en adultos: En dos estudios de profilaxis, adultos sanos de 13 a 65 años, no vacunados, recibieron oseltamivir o placebo durante 42 días durante un brote comunitario. La incidencia de influenza confirmada por laboratorio disminuyó del 4,8% en el grupo placebo (N: 519) al 1,2 % en el grupo oseltamivir (N: 520). (Reducción de Riesgo Absoluto 3.6%, NNT 28, p <0,001).⁵ El tercer estudio se hizo en residentes de geriátricos, 80% de los cuales habían recibido la vacuna. Se realizó durante 42 días. La incidencia de influenza confirmada por laboratorio se redujo de 4,4% en el grupo placebo (272) a 0,4% en el oseltamivir (N: 276) (RRA 4%, NNT 25, p <0,001).⁴ El cuarto estudio fue de profilaxis post exposición: a los contactos caseros de casos índice se les indicó oseltamivir o placebo dentro de los 2 días de comienzo de los síntomas del caso índice y se continuó durante 7 días. La incidencia de influenza se redujo

de 12% (N: 200) en el grupo placebo a 1% (N: 205) en el grupo oseltamivir (RRA 11%, NNT 9, p <0,001).⁴

Tratamiento en población pediátrica: La aprobación fue basada en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 698 pacientes de 1 a 12 años que tenían fiebre y al menos un síntoma respiratorio durante un período de alta prevalencia de influenza. La enfermedad fue confirmada en 65% de los pacientes, de los cuales dos terceras partes tenían influenza A y una tercera parte B. El tratamiento se comenzó dentro de las 48 hs del inicio de la enfermedad. Los resultados mostraron que el oseltamivir redujo el tiempo hasta la curación en un día y medio con respecto al placebo.⁴

Previamente, dos estudios doble ciego, controlados con placebo demostraron su utilidad y eficacia en el tratamiento de la influenza^{6,7} y fue aprobada en 1999 por la FDA para su indicación en EE.UU.

Los inhibidores de la neuramidinasa tienen una eficacia global de 74% (IC 95%: 50 a 87%) en prevenir la influenza definida clínicamente y 65% (IC 95% 29 a 71%) la definida por laboratorio. En el tratamiento, acortan la duración de los síntomas en un día (IC 95% de 1,3 a 0,6), y el tiempo ganado a la actividad laboral es de medio día, (IC95% de 1,1 a 0,1).⁸

¿Cuál es su mecanismo de acción?

El virus de la influenza está compuesto por una membrana lipídica que rodea a una capa proteica y un núcleo con varios complejos de ARN. Sobre la membrana lipídica hay dos glucoproteínas virales que actúan como poderosos antígenos: la neuramidinasa y la hemaglutinina. La hemaglutinina facilita la entrada del virus en las células del epitelio respiratorio y la neuramidinasa permite la liberación de las nuevas partículas virales desde las células infectadas.⁸

El oseltamivir y zanamivir inhiben selectiva y competitivamente la neuramidinasa del virus de la influenza. Dicha proteína destruye los receptores de hemaglutinina viral (proteína que liga el virus a la célula huésped) permitiendo la liberación viral de las células infectadas. Los inhibidores de la neuramidinasa se ligan al sitio activo de la neuramidinasa e inhiben la liberación del virus desde las células infectadas y su subsecuente diseminación a las células adyacentes del tracto respiratorio.^{1,9}

¿Cómo se indica?

Para **tratamiento** de la influenza, la dosis es de 75 mg 2 veces por día durante 5 días, la administración con las comidas puede disminuir los efectos adversos digestivos. Se inicia dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas. En los chicos la dosis se basa en el peso (ver tabla).

Dosificación del oseltamivir en población general

Indicación	Dosis	Frecuencia	Duración
Niños			
< ó = 15 kg	30 mg	2 por día	5 días
15 a 23 kg	45 mg	2 por día	5 días
23 a 40 kg	60 mg	2 por día	5 días
> 40 kg	75 mg	2 por día	5 días
Adultos			
Tratamiento	75 mg	2 por día	5 días
Profilaxis	75 mg	1 por día	7 días-6 semanas (ver texto)

Para **profilaxis en adultos**, la dosis es de 75 mg una vez por día dentro de los 2 días del contacto cercano con un caso índice y luego durante 7 días. En pacientes que se indica por brote en la comunidad, se continúa hasta seis semanas (tiempo hasta el cual se ha demostrado seguridad y eficacia).⁴

¿Qué sucede en poblaciones especiales?

Aquellos con clearance de creatinina entre 10 y 30 ml /min deben recibir 75 mg una vez por día. No se ha estudiado que sucede en disfunción hepática y renal más allá de 10 ml por min de clearance de creatinina. No hay recomendación especial en mayores de 65 años.⁹

¿Cuáles son sus efectos adversos?

En estudios de tratamiento en adultos los efectos adversos más frecuentes han sido náuseas, vómitos, bronquitis, insomnio y vértigo en más del 1% de los pacientes, con una incidencia mayor que el placebo. La náusea es el efecto adverso más común, comienza con las primeras dosis y cede en uno a 2 días. Es causal de suspensión sólo en 1 % de los pacientes.⁹ Cuando se lo ha comparado con Rimantadina, el oseltamivir tiene un perfil más bajo de efectos adversos globales y mayor capacidad para provocar náuseas.⁵

En estudios de profilaxis los dolores, rinorrea, dispepsia e infecciones del tracto respiratorio superior fueron más comunes que el placebo,⁴ y en estudios de tratamiento en chicos los vómitos (15 vs 9,3%), dolor abdominal (4,7 vs 3,9%) y epistaxis (3,1% vs 2,5%) fueron más comunes con oseltamivir que con placebo, respectivamente.

¿Cuáles son sus contraindicaciones?

La única mencionada a la actualidad es la hipersensibilidad a la droga o uno de los componentes.

Dra. Marcela Botargues [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias

1. Nancy J. Cox, Ph.D. New Options for the Prevention of Influenza. The New England Journal of Medicine October 28, 1999; 341, n° 18.
2. Up to Date. Prevention and treatment of influenza. Version 8.2.
3. Gubareva LV, Kaiser L. Influenza virus neuramidinasa inhibitors. Lancet 2000 Mar4; 355 (9206): 827-35
4. Formulary, January 2001, vol 36, No 1.
5. Frederick G. Hayden, Robert L. Atmar. Use of the Selective Oral Neuraminidasa Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. The New England Journal of Medicine October 28, 1999; 341: 1336.
6. Treanor JJ, Hayden FG et al. Efficacy and safety of the oral neuramidinasa inhibitor in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuramidinasa Study Group. JAMA 2000 Feb 23; 283 (8): 1016-24
7. Nicholson KG, Aoki FY et al. Efficacy and safety of Oseltamivir in treating of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuramidinasa Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000 May 27; 355 (9218): 1845-50.
8. Jefferson T, Demicheli V. Neuramidinasa Inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001265.
9. AHFS (American Hospital Formulary Society). Drug information 2000.

Comentarios:

Si bien esta información puede servirnos en situaciones de la práctica cotidiana, varios interrogantes quedan y posiblemente se respondan luego de estudios futuros.

En conclusión, parece claro que la vacuna es la mejor opción en prevención en grupos de riesgo. Las drogas pueden ser útiles en las siguientes situaciones clínicas:

- En pacientes que no recibieron la vacuna y están en riesgo de contagio por brote en la comunidad o por contacto con caso índice
- Como profilaxis en pacientes incapaces de recibir la vacuna (ej: alergia al huevo)
- Como suplemento de la vacuna en pandemias
- Como coadyuvantes de la vacuna en población de riesgo en epidemia (ej: geriátrico)
- Como tratamiento en pacientes con síntomas clínicos de influenza y/o confirmación de laboratorio para disminuir la severidad de los síntomas y acortar el tiempo de recuperación de la enfermedad.

Si bien los nuevos inhibidores de la neuramidinasa son prometedores con respecto a cubrir la influenza B, nos preguntamos cuál es el impacto clínico de esta característica en nuestro medio.

Por otro lado, aunque parecen mejores con respecto al perfil de efectos adversos y resistencia viral, la limitación al uso extenso puede ser su costo, generalmente mayor.



Opera House - Sydney / Australia

Imagen digital > THISIGN