

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Especial. Octubre 2009. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

La nueva gripe pandémica de tipo A y los tratamientos antivirales disponibles. El alcance de sus beneficios y las limitaciones que imponen sus riesgos

SUMARIO

- **A**ntecedentes
- **E**volución de la pandemia de nueva gripe de tipo A
- **E**l tratamiento de la gripe
- **R**eacciones adversas de los antivirales inhibidores de neuroaminidasa
- **L**a vacuna de la nueva gripe A (H1N1)

ARTÍCULO

Antecedentes

El pasado mes de abril se identificó por primera vez, en México y en Estados Unidos, una nueva cepa del virus de la gripe H1N1. La novedad de la cepa, la transmisión entre especies y posteriormente la rápida progresión de la transmisión de la enfermedad entre personas en numerosas áreas geográficas del mundo ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a incre-

mentar el nivel de alerta hasta su máximo, declarándose de esta forma la fase 6 de pandemia el día 11 de junio (1).

La gripe es una enfermedad de carácter leve que presenta un patrón estacional y epidémico. La particularidad de la actual pandemia de gripe es su rápida progresión y la ausencia del patrón estacional habitual. Por lo demás, la duración y los síntomas de la enfermedad son similares si bien,

estos últimos, parecen ser más leves y, en general, presentar una buena evolución. No obstante, han sido identificados con cierto detalle algunos grupos de riesgo como las embarazadas, los pacientes con enfermedades crónicas, los pacientes inmunodeprimidos y las personas muy obesas entre otros en los que la evolución podría ser hacia formas más graves de afectación respiratoria (2,3).

Evolución de la pandemia de nueva gripe de tipo A

En los últimos años la OMS ha decretado algunas alertas relacionadas con la gripe; este es el caso de las alertas relativas a la gripe aviaria y al SARS. La pandemia de nueva gripe A está producida por una variante de reciente aparición del virus de la gripe que resulta de su paso por especies distintas de animales, entre los que se encontraría el cerdo, y que habría contribuido a su modificación (4). Esta variante afecta en particular a adolescentes y adultos jóvenes; se cree que las personas nacidas antes de 1957 tendrían una cierta inmunidad.

Aunque ya no se realiza una recogida sistemática de casos, se han contabilizado en el mundo hasta principios de octubre más de 340.000 casos confirmados mediante pruebas de laboratorio de los que al menos 4.100 habrían fallecido (5); la letalidad estimada de acuerdo con estas cifras sería de alrededor de un 1%. En las actuales circunstancias, ni el número global de casos ni el de fallecidos por la nueva gripe recogen la verdadera incidencia, debido a la variabilidad geográfica, la rápida extensión de la pandemia, la dificultad de un diagnóstico de certeza y a que cada vez más países han interrumpido el recuento individual de todos los casos, especialmente de los menos graves.

Según la directora de la OMS, se espera a finales de año una “explosión, con el número de casos duplicándose cada tres o cuatro días” (6). La coincidencia de la gripe A pandémica con la estacional podría aumentar la probabilidad de enfermar por estas causas y agravar así la situación de ciertos pacientes; también podría colapsar los sistemas sanitarios.

En España, la tasa estimada de gripe clínica en atención primaria en la semana del 20 al 26 de septiembre fue de 77,9 casos por 100.000 habitantes. Esto permite calcular que en España se podrían haber producido en la semana mencionada 34.802 casos de gripe clínica, el 90% de los casos analizados causados por el nuevo virus de la gripe H1N1 y la letalidad estimada sería muy baja - 0,22 fallecidos por cada mil afectados de gripe A (H1N1) - (7).

El tratamiento de la gripe

En general, el control de la gripe exige de una vigilancia epidemiológica, de la prevención de su extensión mediante la vacunación de las personas en riesgo y del tratamiento de los casos. No hay un tratamiento curativo de la gripe, se emplean medidas higiénico dietéticas y medicación sintomática encaminadas a disminuir la infectividad y a aliviar los síntomas. Existen objeciones sobre el uso de la aspirina y de otros AINE para tratar los síntomas de la gripe (8); al parecer estas sustancias estarían asociadas a una mayor mortalidad cuando se administran en estas circunstancias. La aspirina está contraindicada en niños menores de 16 años debido a su relación con el síndrome de Reye. Se dispone también de medicación específica antiviral. Todos estos recursos son aplicables de igual modo al tratamiento de la nueva gripe pandémica de tipo A.

Los medicamentos que han demostrado disminuir no sólo la carga viral sino también las manifestaciones clínicas de la gripe son los llamados inhibidores de la neuroaminidasa, oseltamivir (Tamiflu®) y zanamivir (Relenza®); la neuroaminidasa es una enzima necesaria para la liberación de los virus de las células infectadas y su posterior replicación e invasión de nuevas células. Para otros antivirales como la amantadina o rimantadina, utilizados en ocasiones en el tratamiento de la gripe, la aparición de resistencias y su elevada toxicidad desaconsejan su uso.

Los inhibidores de la neuroaminidasa disminuyen la duración de la enfermedad y, al parecer también las complicaciones, si bien, los datos que avalan esto último son menos fiables; también serían eficaces para evitar nuevos contagios (ver tabla sobre eficacia). De acuerdo con los datos sobre efectividad disponibles y las estrategias que se han adoptado, en España se recomienda su uso en pacientes con gripe que requieran hospitalización o que presenten una mayor probabilidad de sufrir complicaciones (7). En estos casos se considera que, ante el diagnóstico de gripe, el beneficio de la administra-

ción de estos fármacos supera el riesgo de sus posibles efectos adversos. La efectividad del tratamiento es mucho mayor si se administra en las primeras 48 horas, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible; hay datos de que el beneficio aumentaría si el tratamiento se iniciara antes de las 12 horas de aparición de los síntomas. La dosis de oseltamivir para los adultos es de 150 mg/día administrada en dos tomas de 75 mg cada una, durante 5 días para el tratamiento y de 75 mg diarios durante 10 días para la profilaxis; en niños la dosis sería de 4 mg/Kg/día en dos tomas de 2 mg/kg cada una durante 5 días y la mitad de la dosis, 2 mg/kg/día durante 10 días para la profilaxis. Se debe realizar un ajuste de esta dosis en pacientes con insuficiencia renal. El zanamivir se administra por inhalación; la dosis terapéutica diaria es de 20 mg en dos aplicaciones de 10 mg durante 5 días o 10 mg diarios durante 10 días, respectivamente según sea tratamiento o profilaxis; sólo está autorizado su uso en niños mayores de 5 años. Se dispone de información sobre la preparación y administración de estas sustancias en niños menores de 1 año, gestantes y mujeres en periodo de lactancia, y personas con problemas de deglución (9).

Tabla. Eficacia de los inhibidores de la neuroaminidasa oseltamivir y zanamivir frente a placebo

Tipo de pacientes	Reducción media de los síntomas (días)	Profilaxis (reducción de casos)	Complicaciones	
			Exacerbaciones asmáticas	Utilización de antibióticos
Adultos sanos	0,5 (n=4111)	74% (n=6335)	información insuficiente	menor uso con oseltamivir
Adultos enfermos	0,7-1 (n=781)		información insuficiente	información insuficiente
Niños	0,5-1,5 (n=1766)	70% (n=863)	sin diferencias	menor uso con oseltamivir

Nota.- La tabla ha sido confeccionada a partir de los resultados de tres metaanálisis de estudios realizados en adultos y en niños (10-12); todos los estudios se llevaron a cabo en pacientes diagnosticados de gripe estacional y fueron promovidos por la industria farmacéutica. Al no observarse diferencias en eficacia entre oseltamivir y zanamivir, los resultados se presentan de manera conjunta excepto cuando se menciona de manera explícita.

Reacciones adversas de los antivirales inhibidores de neuroaminidasa

Los efectos adversos asociados al uso de los inhibidores de neuroaminidasa son conocidos a través de los ensayos clínicos y también por la experiencia adquirida en su amplia utilización con ocasión de las últimas epidemias de gripe estacional en Japón. De acuerdo con la información disponible el zanamivir sería mejor tolerado; el oseltamivir estaría relacionado con la aparición de náuseas y vómitos en un elevado porcentaje de los pacientes tratados. En el metaanálisis sobre prevención de la gripe mediante tratamiento profiláctico con inhibidores de neuroaminidasa (10), no se observó un mayor riesgo de reacciones graves en los tratados con estas sustancias que en los que recibieron placebo (RR, 0,9; IC95% 0,5-1,6) o de cualquier otra reacción adversa (RR, 1,0; IC95%, 0,9-1,1); oseltamivir se asoció con un mayor riesgo de náuseas y vómitos (RR, 1,5; IC95%, 1,9-2,3).

La mayor parte de las reacciones del oseltamivir son de tipo gastrointestinal. Otras reacciones menos frecuentes a tener en cuenta con este fármaco serían las reacciones cutáneas, incluidas las reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y las reacciones neurológicas y psiquiátricas (cefalea, delirios, alucinaciones, confusión, comportamiento anormal, convulsiones y encefalitis). Debido a que la gripe puede evolucionar a formas agresivas con afectación cutánea o neurológica como la encefalitis, resulta difícil saber si este tipo de reacciones atribuidas a la medicación se deben en realidad a los fármacos, a la enfermedad o a una interacción entre ambos. Las reacciones neurológicas se observaron en particular en Japón y ello obligó a la inserción de información adicional al respecto en las fichas técnicas de estos productos. Un estudio de cohortes financiado por el laboratorio comercializador de oseltamivir (Roche) no observó una mayor in-

cidencia de alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes que recibieron esta medicación (OR ajustada para cualquier problema neuropsiquiátrico, 0,8, IC95%, 0,7-0,8; expuestos a oseltamivir n= 40.704, no expuestos emparejados n=40.704) (13); no se dispone de información independiente a este respecto.

La reciente difusión en los medios de comunicación de los resultados de un estudio sobre cumplimiento y reacciones adversas llevado a cabo entre niños de tres escuelas en Londres a los que se prescribió oseltamivir de manera profiláctica ha contribuido a dar a conocer en nuestro medio los riesgos más comunes que se describen (14). En este estudio, y a través de una encuesta dirigida a los padres en la que se obtuvo una respuesta del 40% (n=103), se supo que sólo dos tercios de los niños completaron el tratamiento y que, de los que tomaron cualquier cantidad de oseltamivir, el 53% manifestó haber experimentado una o más reacciones adversas; la reacción más frecuente fue náusea (29%) seguida de molestias en el estómago (20%) y alteraciones del sueño (12%).

El zanamivir se ha asociado con reacciones respiratorias entre las que cabría destacar por su gravedad el broncoespasmo agudo y el deterioro de la función respiratoria; en pacientes con asma grave o con EPOC grave, no se debe administrar esta sustancia a menos que se realice un estrecho control médico y se disponga de los medios clínicos adecuados en caso de broncoconstricción. También pueden aparecer, aunque muy raramente, urticaria, erupción cutánea y reacciones de tipo alérgico, que incluyen edema facial y orofaríngeo.

Aparte de los datos sobre seguridad recogidos en la ficha técnica de estos productos, conviene destacar los datos recogidos recientemente a través de la notificación espontánea para identificar reacciones o problemas asociados a esta medi-

cación en las condiciones habituales de utilización. La agencia de medicamentos británica (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency –MHRA–*) hace públicos periódicamente en su página web los datos de reacciones adversas de los productos comercializados (15). A través de esa información se sabe que hasta el 20 de agosto de 2009 la agencia británica ha recibido 591 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a Tamiflu y 13 notificaciones correspondientes a Relenza provenientes de profesionales sanitarios y de pacientes; según la valoración de la propia agencia, no se han identificado nuevos problemas de seguridad, manteniéndose positivo el balance beneficio/riesgo.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha puesto a punto un protocolo de recogida de información sobre problemas asociados al uso de los antivirales inhibidores de neuroaminidasa (16). En este protocolo se estimula la notificación a los centros de farmacovigilancia de referencia a través de la “tarjeta amarilla” de todas las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de oseltamivir o zanamivir; se debe indicar claramente el nombre comercial del medicamento (Tamiflu® o Relenza®), la indicación terapéutica (de tratamiento o profilaxis), la dosis administrada y el lote que figura en el envase utilizado por el paciente. Hasta la fecha se han notificado 29 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a la ingesta de Tamiflu (n=26) o Relenza (n=3). Estas notificaciones han sido recogidas en un periodo de 9 años, siendo la primera notificación de enero del año 2000. No obstante, 25 notificaciones han sido recogidas a partir de mayo de 2009, con posterioridad a la declaración de la pandemia de la nueva gripe A. Siete notificaciones proceden de un mismo estudio observacional, mientras que el resto son notificaciones espontáneas recibidas de profesionales sanitarios mediante la tarjeta amarilla. Las edades de los pacientes varían de 9 a 75 años (mediana, 32 años); 19 de los

casos se dieron en mujeres. Diez de las notificaciones fueron consideradas como graves –en todas éstas el medicamento sospechoso fue el Tamiflu–. En 6 casos, el paciente se recuperó de la reacción o está en proceso de recuperación; en 2, el paciente no se había recuperado en el momento de la notificación y en dos casos el desenlace de la reacción es desconocido. Los órganos y sistemas más afectados coinciden con los descritos en la ficha técnica para el fármaco y con el patrón de reacciones adversas recogidas en el Reino Unido.

Otros aspectos que conviene tener en cuenta al utilizar esta medicación son los derivados de la posible intolerancia de algunas personas a sus principios activos o a algunos de sus componentes –consta una larga lista en la ficha técnica de los productos–, las interacciones –de las que no se han confirmado ninguna– y los efectos sobre el feto en embarazadas. De la experiencia de uso en Japón se sabe a través de series de mujeres embarazadas expuestas a oseltamivir que la proporción de malformaciones en estas mujeres no difiere de la proporción en las no expuestas –en los recién nacidos de 90 mujeres que tomaron 150 mg de oseltamivir al día durante 5 días, en el primer trimestre de su embarazo, hubo un caso de malformación–; en otra serie recogida por el laboratorio comercializador de oseltamivir, de 61 mujeres embarazadas, 10 tuvieron un aborto –abortos terapéuticos, 6–, en un caso apareció trisomía del par 21 y en otro anencefalia (17). No obstante, y de acuerdo con el fabricante, no debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo o la lactancia salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto o el lactante.

En cuanto a la aparición de resistencias y de acuerdo con la información de la OMS, el virus responsable de la nueva gripe A permanece sensible a los antivirales. Se han conocido casos es-

porádicos de resistencia a oseltamivir en que las cepas mantenían la sensibilidad a zanamivir. Hasta la fecha, se han detectado y caracterizado 28 virus resistentes en todo el mundo. Todos estos virus presentan la misma mutación H275Y que confiere resistencia al antiviral oseltamivir pero no a zanamivir. De las muestras clínicas del virus de la pandemia del H1N1 analizadas en todo el mundo, más de 10.000 han resultado sensibles a oseltamivir (5).

Cabe pensar que ante un empeoramiento de la pandemia los antivirales inhibidores de neuroaminidasa se utilizasen con gran profusión, no en vano se han almacenado a tal efecto millones de envases; en esta situación podrían aparecer distintos problemas asociados a esta medicación, desde intolerancias a los productos o a sus componentes, hasta interacciones con otros medicamentos o con los alimentos, y reacciones adversas raras, graves e incluso mortales. Un conocimiento detallado de esta medicación, de sus beneficios y de sus riesgos, la utilización adecuada en los casos indicados y el seguimiento estrecho de los pacientes tratados contribuirán sin duda a evitar riesgos innecesarios y a minimizar los problemas que se presenten.

La vacuna de la nueva gripe A (H1N1)

Aunque las vacunas no evitan en todas las ocasiones la aparición de la enfermedad, pueden conferir en cualquier caso protección suficiente para reducir las complicaciones. La existencia de una vacuna no invalida el valor que puedan tener los antivirales hasta que la vacuna esté disponible o en las personas que no estén vacunadas o la vacuna no haya conferido protección por cualquier causa.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido un dictamen positivo para que se con-

ceda la autorización de comercialización a dos vacunas frente al virus de la gripe A (H1N1) de la pandemia actual 2009. Las dos vacunas a las que hace referencia el dictamen son: Focetria® (Novartis) y Pandemrix® (GlaxoSmithKline) y se prevé que la autorización de ambas vacunas tendrá lugar en breve.

El procedimiento seguido para la evaluación de estas vacunas se apoya en la experiencia de décadas con la vacuna frente a la gripe estacional, en la que se ha visto que la inserción de una nueva cepa de virus en la vacuna no afectaba de forma sustancial su perfil de seguridad y eficacia. Esto ha permitido un procedimiento más rápido de evaluación.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos adicionales en adultos y niños con las vacunas preparadas con la cepa H1N1 y sus resultados se evalúan de una forma continuada. El análisis de los primeros datos de estos ensayos clínicos muestra que la respuesta inmune, la seguridad y las condiciones de calidad de las vacunas con virus H1N1 son favorables. Para el uso en niños, la EMA ha extrapolado los datos obtenidos en los ensayos realizados con las vacunas modelo H5N1 en algunos grupos de edad para establecer condiciones de uso en niños a partir de 6 meses de edad; para el uso en embarazadas, se ha concluido que las vacunas pueden utilizarse, de acuerdo con las recomendaciones oficiales nacionales.

A partir de octubre y noviembre de 2009, se esperan los resultados de los ensayos actualmente en marcha. Después de la autorización por la Comisión Europea, las autoridades sanitarias españolas informarán de la estrategia de vacunación a nivel nacional y de las instrucciones precisas sobre las dosis a administrar.

Una vez autorizadas las vacunas, las compañías están obligadas a realizar estudios adicionales

de seguridad posautorización de acuerdo con el plan aprobado por la EMEA. Además, las agencias de medicamentos seguirán evaluando de forma continuada la relación beneficio-riesgo de estas vacunas, teniendo en cuenta la gravedad y extensión de la pandemia (18).

Referencias

1. www.who.int/csr/don/2009_05_25
2. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, Miller MA. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361: 674-9.
3. Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramírez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragón E, Córdova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
4. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimajima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460:1021-5.
5. www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html [actualizado 2 Oct 2009]
6. Declaraciones de Margaret Chan. *El País*, 26 de agosto, 2009
7. www.msc.es/servCiudadanos/alertas/informesGripeA/home.htm [actualizado 1 Oct 2009]
8. Herxheimer A, Clarke M, Edwards R, Jefferson T, Loke Y. A/H1N1 flu. Time for case-control studies of NSAIDs and oseltamivir. *BMJ* 2009; 339:b3048
9. www.agemed.es
10. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med* 2009 (pendiente de publicación)
11. 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 10;339:b3172.
12. Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, Westwood M, Palmer S, Stewart L. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009 Sep;9(9):537-45.
13. Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *MedGenMed* 2007; 9(4):23

14. A Kitching, A Roche, S Balasegaram, R Heathcock, H Maguire. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based cross-sectional survey Eurosurveillance, 2009; 14, 30 July 2009
15. www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/index.htm
16. http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/plan_FV_antivirales_mayo-09.pdf
17. 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 breast-feeding women. CMAJ. 2009 Jul 7;181(1-2):55-8
18. www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaGripeA-H1N1.htm

Información sobre la pandemia de gripe en el Portal de Salud de Castilla y León,
<http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales>

Teléfono habilitado por las autoridades sanitarias de Castilla y León para solicitar información sobre la pandemia,
900 222 000

Plan de farmacovigilancia para los antivirales utilizados en la nueva gripe A/H1N1:
http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/plan_FV_antivirales_mayo-09.pdf

Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas
http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: eutiquia.leon@uva.es

