

Dr. Raúl Ortiz

## Antivirales en la prevención de la gripe

Centro Nacional de Gripe de Valladolid

La preparación frente a la gripe pandémica se sustenta sobre dos pilares, por un lado las pautas terapéuticas y preventivas, y por otro la vigilancia. Respecto a las pautas terapéuticas y preventivas, los antirretrovirales constituyen el principal tratamiento frente al virus de la gripe. Las dianas que produce dicho virus son:

- Nivel proteína M2, activa en las etapas precoces del virus. Amantadina y rimantadina (adamantanos)
- Etapas últimas del virus, se trata de los inhibidores de la neuraminidasa.

Por otro lado, la vigilancia y la caracterización molecular de los aislados han permitido determinar los perfiles de sensibilidad del virus frente a los antirretrovirales. El virus H1N1 que ha alcanzado la península al haber heredado la neuraminidasa y la proteína M2 de los linajes de ganado porcino euroasiático presenta dos características principales:

- Sensibilidad a los inhibidores de neuraminidasa.
- Resistencia natural a los adamantanos

De la vigilancia realizada en Castilla y León, en el período comprendido entre mayo y septiembre de 2009, se ha observado que la honda epidémica estacional estaba producida fundamentalmente por H3 y en menor medida por B. Sin embargo, del total de casos estudiados se han diagnosticado 159 casos de H1N1, lo que representa un 46% de las muestras procesadas hasta ese momento.

Muy importante a la hora de tratar es seguir la evolución del virus en el hemisferio sur. En este hemisferio, ha habido una sustitución por el nuevo virus, registrándose aún casos de cepas H3 y B de infecciones en humanos. Esta misma sustitución comienza a producirse en el hemisferio norte. Por lo que la comunicación entre virólogo y clínico será fundamental para instaurar un correcto tratamiento.

### Impacto asistencial y sanitario de la gripe

Se ha producido un aumento importante (entre el 30 y el 50%) de las consultas en atención primaria, primera línea de defensa frente a la gripe. Además, se ha observado un aumen-

to de las hospitalizaciones, del orden de un 100% a un 170%. Dichas hospitalizaciones corresponden principalmente a grupos de pacientes con edades inferiores a los 65 años, siendo la infección entre la gente joven la que ha producido el aumento en el número total de hospitalizaciones.

La infección por el virus de la gripe no se ve restringida a un grupo de riesgo. Según la información recogida en la base de datos del General Practice Research Database (GPRD), el impacto de la gripe en la población sana ha sido muy alto, registrándose 9.729 casos dentro de esta población, frente a 3.728 de casos dentro de la población de riesgo. Cuando la población sana se vea comprometida por complicaciones derivadas de la infección gripal, la terapia a base de fármacos antirretrovirales y la vacunación serán fundamentales.

### Complicaciones de la gripe

Las complicaciones derivadas de la infección de la gripe son especialmente importantes en niños. En niños menores de 3 años, la otitis media aguda representa la principal complicación derivada de la gripe (40%). En los niños con edades comprendidas entre los 3 y los 6 años, además de la otitis (20%), otra de las complicaciones más frecuentes es la sinusitis (10%).

### Opciones terapéuticas

En el caso de nuestro virus, naturalmente resistente a los adamantanos, las opciones terapéuticas disponibles son:

- Oseltamivir (Tamiflu®). Se presenta en cápsulas de 30, 45 y 75 mg, y en suspensión oral 12 mg/ml. Este fármaco presenta una elevada absorción sistémica (80%). El tratamiento puede comenzar a las 48 horas del inicio de los síntomas, y puede administrarse durante 6 semanas.

- Zanamivir (Relenza®). Se presenta en preparado en polvo con Diskhaler, una inhalación equivale a una dosis de 5 mg. Presenta una absorción sistémica baja (4-17%). El inicio del tratamiento comienza a las 48 horas en adultos y a las 36 en niños, pudiendo administrarse durante 28 días.

Las pautas de tratamiento son:

Antiviral	Uso terapéutico	Uso profiláctico
Oseltamivir	75 mg/12 horas, 5 días	75 mg/día, 10 días
Zanamivir	2 inhalaciones (10mg)/12 horas, 5 días	2 inhalaciones (10mg)/24 horas, 10 días

Con la nueva dosificación aprobada por la FDA en mayo de 2009 y la EMEA un mes y medio más tarde, se permite la utilización de oseltamivir en niños de entre 1 y 12 años, y en niños menores de 1 año. Zanamivir, sin embargo, no se administra a niños menores de 5 años debido a la manera en la que se dispensa dicho fármaco.

Las dosificaciones pueden variarse en función de las necesidades, así, en los casos de déficit de aclaramiento de creatinina es posible reducirla a base de variar las pautas de administración. Por otro lado, en casos especialmente graves o casos tales como pacientes con obesidad mórbida, dicha dosis podría llegar a doblarse, al igual que se hizo con los casos graves de H5N1 producidos a lo largo de estos años.

## Indicaciones en el tratamiento

El tratamiento del virus de la gripe A H1N1 con oseltamivir está indicado en casos como:

- Embarazadas (segundo y tercer trimestre de embarazo)
- Enfermedades cardiovasculares
- Enfermedades respiratorias crónicas
- Diabetes mellitus, tipo I y II
- Insuficiencia renal
- Hemoglobinopatías
- Asplenia
- Enfermedades hepáticas
- Enfermedades neuromusculares
- Inmunodeprimidos
- Obesidad mórbida
- Niños menores de 18 años en tratamiento con aspirina

De los 36 fallecidos en España debidos al virus de la gripe A H1N1 actual, todos ellos presentaron alguna complicación mencionada anteriormente. El tratamiento en embarazadas y mujeres en lactancia se aconseja debido a la ausencia de contraindicaciones y la ausencia de efectos sobre el lactante, siendo el oseltamivir el tratamiento de elección. En estos casos es muy importante además controlar la fiebre, administrado conjuntamente el antirretroviral con paracetamol.

## Inicio de tratamiento

El inicio del tratamiento con antirretrovirales debe ser precoz inclusive sin esperar los resultados del diagnóstico microbiológico, un manejo similar al utilizado con antibióticos.

Un estudio que cubría un amplio número de pacientes publicado en el *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (J Antimicrob Chemother 2003; 51, 123-129) observó que de un total de 1.420 pacientes, cuanto el tratamiento era más precoz, se reducía la enfermedad en el tiempo (4 días) y en su sintomatología. De las 36 víctimas mortales debidas a la gripe pandémica en España, 4 de ellos no recibieron tratamiento, y solo 3 lo recibieron antes de las 48 horas.

## Profilaxis

Las indicaciones profilácticas frente a la gripe pandémica están claras:

- Embarazadas en contacto directo con casos sospechosos o confirmados
- Personal sanitario en contacto estrecho con un caso sin adopción de medidas de protección.
- Inmunodeprimidos en contacto estrecho o que convivan con casos sospechosos o confirmados

La profilaxis con oseltamivir reduce la incidencia de gripe, y lo que es más importante, reduce la mortalidad a los 15 días de ingreso, pese a que a partir de los 15 días no la reduzca, ya que los casos en los que se requiere más de este período de hospitalización frecuentemente finalizan con la muerte del paciente. Los antivirales como la gran mayoría de fármacos no están exentos de efectos secundarios. En el caso de oseltamivir son: náuseas, cefaleas, vómitos, reacciones cutáneas, alucinaciones y trastornos del comportamiento. Los generados por zanamivir son: broncoespasmos y síntomas alérgicos en pacientes asmáticos, náuseas, cefaleas y vómitos.

## Generación de resistencia

La aparición de resistencias frente a estos fármacos no sigue el mismo patrón que la resistencia antibiótica en bacterias. En el caso de los virus hay dos factores determinantes en la aparición de resistencia:

- Subtipo de virus que aparecen y que circulan.
- Composición genética del virus.

El gen de la neuraminidasa y la procedencia filogenética, es decir del linaje del que proviene, son los factores que van a condicionar el desarrollo de la resistencia. Hasta el año 2007, la única fuente de preocupación era la altísima resistencia frente a los inhibidores de la proteína M2, especialmente en cepas H3N2. Sin embargo, un trabajo publicado en *JAMA* (*JAMA* 2009; 301: 1066-9) muestra la evolución tras un período de ausencia de resistencia. En un determinado momento aparecieron mutaciones puntuales que confirieron una total resistencia a las cepas H3N2 (de las que en la actualidad se mantienen circulando un 10-12%). Esto mismo parece que sucede en el caso del H1N1, donde hay una sustitución de las cepas sensibles por las resistentes incluso en países en los que no se administra tratamiento (como es el caso de España).

En EEUU, entre finales de septiembre del 2008 hasta fe-

brero del 2009, se han detectado un 98,5% de aislamientos testados por el CDC resistentes a oseltamir. Estudios posteriores mostraron cómo esos casos derivaron de una cepa de H1N1 del linaje antiguo que desarrolló mutaciones puntuales y polimorfismos en las regiones determinantes de la resistencia. Estas variaciones genéticas ofrecieron al virus ventajas adaptativas, además de la resistencia, que permitieron que se produjera un desplazamiento de las cepas sensibles por las resistentes.

En el caso del nuevo virus H1N1, que presenta una neuraminidasa procedente del linaje euroasiático, diferente del antiguo H1N1, este efecto aún no se ha producido. En España se han registrado 28 casos de resistencia frente a inhibidores de la neuraminidasa, todos ellos por la sustitución de la histidina en el codón 275 por una tirosina. Una de las causas puede haber sido debido al mal uso del fármaco, puesto que 12 de los 28 casos se han producido en pacientes que a los que se les ha administrado el tratamiento como profilaxis.

### Técnicas de detección del virus

En la actualidad, la gran mayoría de métodos de diagnóstico se basan en la identificación de la hemaglutinina, ya sea por su secuencia o a la detección de un segmento de ésta asociado a otras proteínas, ninguno sin embargo se centra en la secuenciación de la neuraminidasa. Esto implicaría, que en el caso de que se produjera un reordenamiento genético, este podría pasar desapercibido, al estar diagnosticando únicamente la hemaglutinina H1.

En nuestro laboratorio hemos desarrollado un método basado en la PCR en tiempo real, basándonos en la temperatura de fusión que permita monitorizar la presencia de sustituciones en el codón 275, a la par que permite una cuantificación de la carga viral. En determinados casos, tales como enfermos hospitalizados puede ser muy importante medir la carga viral para controlar parámetros tales como los tiempos de excreción del virus o la eficacia clínica del tratamiento.

### Futuro de la nueva gripe

En realidad, a día de hoy no sabemos si estamos terminando la primera onda pandémica, o bien estamos comenzando la segunda. En el caso de que no sea la segunda onda, ésta se deberá muy probablemente a los virus que circulan ahora en el sureste asiático, como ha ocurrido en todas las epidemias estacionales. El comportamiento del virus de la gripe es impredecible, y en el caso del nuevo virus H1N1 podemos contemplar tres posibilidades:

- Coexistencia con los actuales virus A. Parece poco probable. En este contexto, si no se produjera reordenamiento genético en el nuevo virus, el antiguo H1N1 permanecería resistente y el nuevo H1N1 sensible frente a los inhibidores de la neuraminidasa. En el caso de que se diera dicho reordenamiento, el nuevo virus podría adquirir la resistencia en un solo paso.
- Sustitución de los virus estacionales actuales. Parece ser la opción que está ocurriendo. En este caso todos los virus A hu-

manos serían sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa y resistentes a los adamantanos.

- Reordenamiento con otros virus animales como el H5N1.