

bg

Antivírics en la grip: entre la incertesa i la urgència de la pandèmia pel nou virus A/H1N1

L'epidèmia recent pel virus de la grip A/H1N1 2009 ha posat el món en alerta. De manera anàloga a recents ocasions d'alerta per suposada pandèmia, com va ser el cas de la grip aviària o el SARS, s'han posat en marxa mecanismes de vigilància global de salut pública, amb important rebombori als mitjans de comunicació. Els casos apareguts en les primeres setmanes han estat lleus i d'evolució favorable. Les xifres de letalitat no són fiables, perquè no es pot conèixer el veritable nombre d'afectats, en gran part perquè el quadre clínic ha estat molt lleu. Ni tan sols se sap si hi ha casos "subclínic". No obstant, no es pot descartar que una mutació doni lloc a formes clíniques més greus. En resum, la situació no és greu, però hi ha incertesa sobre la possible evolució de la malaltia en termes de disseminació, gravetat clínica, factors de risc i possibles mesures de prevenció i tractament.

En aquest número comentem alguns aspectes d'interès, i informem sobre el que se sap i el que no se sap sobre els antivírics i altres mesures.

Els inicis

El març de 2009 es va detectar un brot de grip causada per una nova soca de virus de la grip, anomenada grip H1N1/2009, una combinació de virus de la grip porcina, aviària i humana. Durant el primer mes es va declarar un miler de casos, sobretot a Mèxic, però és impossible saber quants n'hi va haver realment. Se sospita que la font infecciosa va ser una granja de més d'un milió de porcs a la localitat de La Gloria, a la província mexicana de Veracruz.¹ A mitjans de juny, després que el virus s'hagués estès a més de 70 països i hagués afectat a més de 30.000

persones, l'OMS va declarar el grau d'alerta de pandèmia 6, que reflecteix transmissió entre persones a diversos continents. La mateixa OMS adverteix que aquesta declaració no implica que la situació sigui greu.

Eficàcia dels antivírics en la grip

L'**oseltamivir** (Tamiflu®) està aprovat en adults i en nens de més d'un any per al tractament (75 mg cada 12 h durant 5 dies) i la profilaxi (75 mg un cop al dia durant 10 dies) de la grip estacional. El **zanamivir** (Relenza®) està aprovat en adults i nens a partir de 5 anys (dues inhalacions de 5 mg cadascuna cada 12 h durant 5 dies per al tractament, i dues inhalacions una vegada al dia durant 10 dies per a la profilaxi). El passat mes de maig l'EMEA va aprovar l'ús d'oseltamivir en menors d'un any en cas de pandèmia (vegeu més endavant i el Quadre 1).²

En el **tractament de la grip estacional** l'eficàcia de l'oseltamivir i del zanamivir en assaigs clínics era inicialment modesta. Administrats durant les primeres 48 hores dels símptomes, en reduïen la durada en un a dos dies, i en persones amb risc de complicacions reduïen lleugerament la incidència de pneumònia i la taxa d'ingrés.³ En la **prevenció en persones exposades** (profilaxi postexposició), l'oseltamivir i el zanamivir van mostrar inicialment un efecte preventiu en un 80-85% dels tractats. En la **prevenció de la grip estacional**, l'administració d'oseltamivir o de zanamivir evitaria la grip confirmada en un 67-74% dels tractats. **No obstant, des de 2008 s'ha pogut comprovar que gairebé un 100% de les soques de virus de la grip estacional són resistent a oseltamivir** (però no a zanamivir, el qual, tot i que també és inhibidor de la

neuraminidasa del virus, actua per un mecanisme lleugerament diferent; vegeu més endavant).⁴⁻⁶

El nou virus A/H1N1 s'ha mostrat sensible *in vitro* a l'oseltamivir i al zanamivir, però resistent a l'amantadina i la rimantadina.⁷ No obstant, l'eficàcia clínica d'oseltamivir i zanamivir es desconeix, tant per a la prevenció com per al tractament. A més, no se sap quant tardaran a aparèixer les resistències.

Tampoc no hi ha prou dades per determinar quines persones tenen més risc de complicacions de la infecció pel nou virus. S'ha dit que la gent gran tindria més risc de complicacions, tal com succeeix amb la grip estacional. No obstant, en pandèmies anteriors (per exemple, la grip de 1918-19) la gent gran va resultar relativament indemne, probablement perquè havien adquirit un cert grau d'immunitat en ocasió d'una pandèmia anterior. La gestació també sembla conferir mal pronòstic; no se'n coneixen les causes.

L'ombra de les resistències

Cada any hi ha tres soques predominants del virus de la grip que circulen al món. La més freqüent en la temporada 2008-09 és una variant d'H1N1 coneguda com a A/Brisbane. Aquesta soca ha sofert una mutació espontània que ha causat resistència a l'oseltamivir. En canvi, el nou virus A/H1N1 es manté de moment sensible a l'oseltamivir i al zanamivir, encara que es tem que s'hi desenvolupin resistències amb facilitat. Quan aquest número del Butlletí va a la impremta ja s'han descrit casos de resistència a oseltamivir a Dinamarca, Hong Kong i Japó.

L'oseltamivir i el zanamivir inhibeixen la neuraminidasa, enzim necessari per a la disseminació dels virus de cèl·lula a cèl·lula. La unió de l'oseltamivir —però no la del zanamivir— al lloc actiu de la neuraminidasa requereix que aquesta canviï de forma per adaptar-se a la molècula d'oseltamivir. L'actual temporada de grip es caracteritza per una mutació espontània en el gen de la neuraminidasa H274Y, que seria responsable de la resistència a l'oseltamivir. Aquesta mutació impedeix la unió de l'oseltamivir, però encara permet la del zanamivir. Atès que el zanamivir no necessita que la neuraminidasa canviï de forma per fixar-s'hi, és més difícil que es desenvolupi resistència a la seva acció.⁸

El desenvolupament de la resistència a l'oseltamivir sembla ser independent de la prevalença d'ús del fàrmac. Per exemple, al Japó, on el consum d'oseltamivir suposa un 75% del de tot el món, hi ha una baixa prevalença de

resistència. En canvi, Noruega va ser el primer país on es va notificar resistència, tot i que l'oseltamivir gairebé no s'hi utilitzava.⁹

Per altra banda, les característiques clíniques de la grip causada pel virus resistent són similars a les de la infecció per virus sensibles, en termes de presentació clínica, gravetat de la malaltia i grups de risc afectats. La vacunació prevé la grip independentment de la resistència als antivírics.

Una toxicitat no menyspreable

En pacients tractats amb aquests antivírics s'hi han descrit **efectes adversos**, de vegades greus. No obstant, als informes i recomanacions oficials sobre el tractament de la grip A/H1N1 rarament s'hi comenten aquests efectes.

El **zanamivir**, que s'administra per via inhalatòria, s'ha associat ocasionalment amb broncospasme greu i amb deteriorament de la funció respiratòria, sobretot en pacients amb asma o malaltia pulmonar obstructiva crònica. Els nens i la gent gran poden tenir dificultat per utilitzar el sistema d'inhalació del zanamivir.

L'**oseltamivir** produeix trastorns digestius (náusea, vòmits, dolor abdominal i fins i tot hemorràgia digestiva¹⁰) i s'han descrit reaccions cutànies greus (com síndrome de Stevens-Johnson i angioedema), augment de transaminases i hepatitis, confusió i convulsions. La notificació de casos d'arítmia (com fibril·lació auricular, palpitations, taquicàrdia ventricular o supraventricular) i de trastorns visuals (diplopia i altres) va motivar la inclusió d'aquests riscos a la informació sobre el producte l'agost de 2008.¹¹ També s'han notificat casos de mort sobtada durant el son i casos de trastorns greus del comportament, amb resultat de suïcidi en dos adolescents tractats amb oseltamivir.¹² Aquestes reaccions immediates s'han atribuït a un efecte depressor central del fàrmac. En canvi, les d'inici més retardat, com les pneumònies, sèpsia, hiperglucèmia o els símptomes neuropsiquiàtrics tardans, podrien ser degudes a la inhibició de la neuraminidasa humana per l'oseltamivir carboxilat, metabòlit actiu de l'oseltamivir.^{13,14} La possibilitat d'aquests efectes greus pesa molt, si se la compara amb el seu efecte beneficiós modest en la prevenció i el tractament de la grip.

Oseltamivir i zanamivir en gestants i nens petits

El passat mes de maig l'EMEA va fer públiques unes recomanacions sobre l'ús d'oseltamivir en

Quadre 1. Recomanacions de l'EMEA sobre l'ús d'antivírics en nens de menys d'un any.

Les dades sobre l'ús d'oseltamivir en **nens de menys d'un any** són escasses. No obstant, atesa la necessitat urgent de fer recomanacions per tractar aquesta població en cas de pandèmia, s'aconsella:

- Tractar els nens de menys d'un any amb oseltamivir, a una dosi de 2-3 mg/kg dues vegades al dia durant 5 dies.
- La profilaxi postexposició dels nens de menys d'un any s'hauria de considerar de manera molt acurada en cada cas. Si es decidís prescriure oseltamivir, la dosi hauria de ser de 2-3 mg/kg una vegada al dia durant 10 dies.
- També es pot utilitzar la suspensió pediàtrica o la dissolució de les càpsules d'oseltamivir per preparar la dosi per als nens de menys d'un any.
- Els nens de menys d'un any haurien de rebre tractament sota supervisió mèdica. En cas de pandèmia, s'haurien de supervisar almenys els de menys de 3 mesos.

nens de menys d'un any, i d'oseltamivir i zanamivir durant la gestació i la lactància, en cas que es declarés una pandèmia per grip A/H1N1 (vegeu el Quadre 1).

Mentre estiguem en epidèmia de grip estacional, es manté vàlida la recomanació que l'oseltamivir i el zanamivir no s'haurien d'emprar durant la **gestació**, "excepte quan els efectes beneficiosos per a la mare justifiquin el risc potencial per al fetus", una expressió ben poc clara i de caire més aviat burocràtic. En el context de situació de pandèmia pel nou virus de la grip, no obstant, segons l'EMEA les dades suggereixen que els efectes beneficiosos d'aquests antivírics durant la gestació o la lactància superen els riscos.

La revisió de les dades disponibles no sembla mostrar riscos addicionals de toxicitat per al fetus en dones **gestants** tractades amb oseltamivir.¹⁵ La xarxa europea ENTIS, de vigilància de la teratogènia per medicaments, manté un seguiment estret de les dones gestants tractades amb oseltamivir durant aquest brot de grip.

La **Societat Canadenca de Pediatria**¹⁶ recomana el tractament per a la grip pel virus A/H1N1 només quan els nens són ingressats a l'hospital amb aquesta soca del virus, i en nens amb infecció moderada i malaltia de base (cardiopulmonar, metabòlica, neoplàsia, immunodepressió, malaltia renal, anèmia o hemoglobinopatia). Cal recordar que aquesta recomanació no es basa en resultats d'assaigs clínics.

Antipirètics

No hi ha dades precises sobre l'eficàcia i la seguretat dels analgèsics i antipirètics en el tractament de la grip A/H1N1. En la pandèmia de 1918-19 s'hi va descriure una letalitat d'1% o menys en les persones que no van rebre àcid acetilsalicílic, i de 5 a 30% en les que el van rebre.¹⁷ No obstant,

no es pot descartar que això es degui a què les persones tractades amb AAS fossin les que presentaven quadres més greus, o que fossin les de risc inicial més elevat. En tot cas, també manca informació sobre aquesta qüestió.

Immunogenicitat i vacunes: una esperança?

Tot i que el virus és nou, els adults podrien tenir alguna protecció per immunitat encreuada amb soques que hagin pogut circular en el passat. Observacions recents suggereixen que els **adults d'edat més avançada** (de més de 60 anys) mostren certa familiaritat immunitària amb el nou virus A/H1N1, tot i que això no significa necessàriament que aquestes persones estiguin protegides contra ell.¹⁸ Això podria ser degut a què els de més edat haurien estat exposats a un virus similar en un període anterior i actualment podrien tenir una certa protecció, i explicaria per què la taxa d'incidència de la malaltia clínica és més elevada en nens de menys de 15 anys que en adults.

Les vacunes contra la grip estacional emprades en els darrers anys probablement no confereixen protecció sobre el nou virus A/H1N1. No és segur que es pugui disposar d'una vacuna eficaç i segura per al nou virus. Això dependria, entre altres factors, de l'interès dels fabricants, de la capacitat industrial de producció, de l'obtenció d'una resposta immunogènica adequada i de l'evolució de les mutacions del virus. A més, fabricar una vacuna per a l'A/H1N1 amenaça la capacitat industrial de producció de la vacuna contra la grip estacional.¹⁹

Reflexions

L'OMS i les autoritats sanitàries nacionals lide- ren una resposta global i mostren transparència

en la vigilància i els preparatius davant la pandèmia. No obstant, criden l'atenció les declaracions públiques del gènere "tot sota control", i que no es promogui la necessària recerca orientada a aclarir les incerteses. Les recomanacions sanitàries han estat en ocasions erràtiques. Per exemple, no se sap si convé evitar nous casos o bé si seria millor fins i tot afavorir l'exposició al virus actual, per tal de patir una malaltia lleu que pugui immunitzar davant de futures variants. Anàlogament, al començament del brot es va proposar el tractament de tots els contactes dels casos amb oseltamivir (Tamiflu®), sense que se n'hagi determinat l'eficàcia preventiva, i es van ordenar noves compres del fàrmac. Ens agradaria sentir que l'OMS o les autoritats locals de salut proposen protocols de recerca per avaluar l'eficàcia, la relació benefici/risc i l'evolució de la (previsible) aparició i creixement de les resistències als antivírics, així com protocols de recerca sobre altres mesures, per exemple d'aïllament.

Les característiques dels successius brots de grip i pandèmies han anat variant. Per tant, cada brot ha de ser avaluat acuradament. Les intervencions s'han de basar en proves científiques de la millor qualitat possible, i s'hauria de procurar que no siguin alimentades per interessos polítics, legals, mediàtics, ni per la histèria.

Caldria unificar esforços de recerca per tal d'identificar els millors mètodes de prevenció i tractament. Caldria desenvolupar protocols col·laboratius nacionals i internacionals per avaluar l'eficàcia i la seguretat de les mesures preventives i terapèutiques que es proposen, perquè no se'n coneix l'efectivitat a curt i llarg termini.

Bibliografia

1. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Science 2009;324:1557-61.
<http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/324/5934/1557.pdf>
2. European Medicines Agency. CMP Assessment Report. EMEA/CHMP/287662/2009. Londres, 7 de maig de 2009.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf>
3. Anònim. Butll Groc 2006;19:1-4.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg191.06c.pdf>
4. Anònim. Scrip 2009;3428:29.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85064>
5. Weinstock DM, Zuccotti G. JAMA 2009;301:1066-9.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Dades actualitzades a 4 de juny.
http://www.ecdc.europa.eu/en/Health_topics/influenza/antivirals.aspx
7. CDC. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, Abril 2009. MMWR.
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm?s_cid=mm58d0428a1_x
8. Moscona A. N Engl J Med 2009;360:953-6.
9. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. JAMA 2009;301:1034-41.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85426>
10. Anònim. Rev Prescrire 2008;28(293):186.
11. Anònim. Rev Prescrire 2009;29(304):107 (erratum 2009;29(308):476).
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85221>
12. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2007;5:13-15.
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bfvg042007.pdf>
13. Hama R. Int J Risk & Saf Med 2008;20:5-36.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83340>
<http://npojip.org/sokuho/published-paper/JRS431.pdf>
14. Hama R. BMJ 2007;335:59.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80716>
15. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Can Med Assoc J 2009;181:55-58.
<http://www.cmaj.ca/cgi/rapidpdf/cmaj.090866>
16. <http://www.cps.ca/english/statements/ID/H1N1Mexico2009.htm>
17. Shimazu T. BMJ 2009;338:1460.
18. Katz J, Hancock K, Veguilla V, et al. MMWR 2009;58:521-24.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>
19. Jack A. BMJ 2009;338:1298-9.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.cat>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75\$.

Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.