



bg

Grip, grip aviària i antivírics

En els darrers mesos la premsa científica i els mitjans de comunicació s'han fet ampli ressò de nombroses notícies sobre la grip aviària, i el temor d'una nova pandèmia ha generat alarma mundial.¹ Actualment, no hi ha grip pandèmica; aquesta es produeix quan un nou virus de la grip causa malaltia greu en éssers humans i es contagia fàcilment d'una persona a l'altra. El virus de la grip A muta amb relativa facilitat, i de tant en tant apareixen soques especialment contagioses i virulentes, causants d'aquestes pandèmies. Durant el segle passat es van produir tres pandèmies greus, l'any 1918-19 (grip espanyola), el 1957 (grip asiàtica) i el 1968 (grip de Hong Kong). Atès que els intervals entre pandèmies han durat entre 11 i 40 anys, i que aviat farà 40 anys de la darrera, es tem que no tardarà a produir-se'n una de nova. El virus de la grip aviària és un candidat a mutar i produir aquesta pandèmia, però no n'és la causa segura.

La vacunació i els antivírics

La grip és causa d'epidèmies anuals, i dona lloc a un increment dels ingressos hospitalaris i de la mortalitat. La mortalitat es concentra en les persones de més de 65 anys, pacients amb malalties cròniques (pulmonars, cardíques, renals o metabòliques) i immunodeprimits. En aquests grups la **vacunació** és la mesura preventiva de primera elecció. La vacunació de les persones de més de 65 anys permet reduir la mortalitat relacionada amb la grip, els ingressos, les pneumònies, i els episodis simptomàtics de grip.² Les seves contraindicacions són rares (hipersensibilitat a les proteïnes d'ou) i els efectes adversos acostumen a ser d'intensitat lleu i transitoris, com reaccions locals, febre, malestar i miàlgies. Rarament s'han

notificat alteracions neurològiques, com síndrome de Guillain-Barré.³

Per a la prevenció o el tractament de la grip hi ha dos grups d'antivírics amb diferents mecanismes d'acció.⁴ Els adamantans (**amantadina** i **rimantadina**) només són actius sobre el virus de la grip A; en bloquegen la descapsidació a l'interior de la cèl·lula. Els inhibidors de la neuraminidasa (**oseltamivir** i **zanamivir**) inhibeixen l'alliberació de nous virions de les cèl·lules infectades i impedeixen la propagació dels virus A i B.

Els antivírics redueixen el risc de complicacions?

En el tractament de la grip en persones sanes, l'administració d'amantadina, zanamivir o oseltamivir durant les primeres 48 h des de l'inici dels **síntomes** en redueix la durada en un a dos dies en comparació de placebo. En les persones amb risc de complicacions s'hi ha vist un efecte similar.^{5,6}

Els antivírics a Espanya

- L'**amantadina** (Amantadina level®) està comercialitzada per a la prevenció i el tractament de la grip A en els adults i els nens de més d'un any.
- El **zanamivir** (Relenza®), que s'administra per via inhalatòria, es va comercialitzar l'any 1999 per al tractament (no per a la prevenció) de la grip A i B en adults i adolescents a partir de 12 anys.
- L'**oseltamivir** (Tamiflu®) no està disponible de moment a Espanya; a altres països està aprovat per al tractament de la grip A i B en adults i nens de més d'un any, i per a la prevenció a partir dels 13 anys.

Els tres tipus de virus de la grip

- Segons les diferències antigèniques de la nucleocàpside, hi ha tres tipus de virus de la grip: A, B i C.
- Es distingeixen diferents subtipus del virus de la grip A segons les propietats antigèniques de dues glucoproteïnes de superfície, l'hemaglutinina (H) i la neuraminidasa (N).
- Fins ara s'han identificat 15 subtipus de la glucoproteïna H (H1 a H15) i nou subtipus de la N (N1 a N9). L'espècie humana en general s'infecta pels virus A H1N1, H2N2 o H3N2.
- No s'han identificat subtipus de virus de la grip de tipus B ni C.

Una revisió sistemàtica dels assaigs clínics, en un total de 2.500 adults sans, no ha mostrat que l'**amantadina** administrada durant les primeres 48 h des de l'inici dels símptomes gripals redueixi la incidència de complicacions de la grip.⁷ En assaigs clínics comparatius amb placebo, el **zanamivir** va reduir en un 29% les complicacions respiratòries que requereixen tractament antibiòtic. No obstant, en els pacients d'alt risc no va ser diferent de placebo.⁵ En el tractament de la grip amb **oseltamivir**, en 769 pacients amb grip confirmada i risc de complicacions, la incidència de pneumònia i la taxa d'ingrés van ser lleugerament inferiors amb oseltamivir (1,9% i 1,6%) en comparació de placebo (2,5% i 3,2%).⁸

Prevenició de la grip

En assaigs clínics en persones sanes, l'**amantadina** va prevenir un 61% dels casos de grip A i un 25% de malaltia pseudogripal.⁹ En la prevenció de la grip estacional, en un assaig clínic en 1.107 adults sans, vacunats o no contra la grip, el **zanamivir** va prevenir la grip simptomàtica confirmada en un 67% dels pacients tractats.¹⁰ En tres assaigs en profilaxi postexposició, el zanamivir també va prevenir la grip simptomàtica confirmada en prop d'un 80% dels pacients tractats.¹¹⁻¹³

En la prevenció de la grip estacional, l'anàlisi agrupada de dos assaigs de disseny similar en un total de 1.559 adults sans va mostrar que l'administració d'**oseltamivir** evitaria la grip confirmada en un 74% dels tractats.¹⁴ En dos assaigs en profilaxi postexposició, l'**oseltamivir** va tenir un efecte preventiu en un 85% dels tractats.^{15,16} En un assaig clínic amb 548 persones de més de 65 anys que vivien en residències i dels quals més d'un 80% havien estat vacunats, la profilaxi amb oseltamivir durant 6 setmanes va prevenir la grip confirmada en un 92% dels tractats; les infeccions respiratòries també van ser menys freqüents en els tractats amb oseltamivir.¹⁷

Grip aviària: eficàcia incerta

En els darrers anys, les epidèmies de grip en aus han provocat casos en humans, de vegades greus. L'any 1997 a Hong Kong es va aïllar el virus de la grip aviària A/H5N1 de pacients infectats. El 2003 a Vietnam i Tailàndia 20 persones havien estat afectades per un virus H5N1 molt patògen, amb una letalitat del 80%.¹⁸ L'any 1999 dos casos en humans van ser deguts a un altre virus de la grip aviària de tipus A/H9N2. Als Països Baixos el 2003, l'epidèmia de grip aviària que va afectar prop de 89 persones (una mort) va ser del tipus A/H7N7.¹⁹ A 20 de febrer de 2006, un virus A/H5N1 havia produït com a mínim 170 casos a diversos països, dels quals 92 van morir.²⁰

Els inhibidors de la neuraminidasa s'han mostrat actius *in vitro* sobre els virus de la grip aviària, però la seva eficàcia clínica és substancialment desconeguda. És probable que el virus H5N1 hi desenvolupi resistència amb facilitat.²¹ En l'epidèmia de grip aviària pel virus A/H7N7 dels Països Baixos, entre les 38 persones exposades al virus que van rebre oseltamivir es va produir un cas de grip aviària (2,6%); entre les 52 persones exposades al virus que no n'havien rebut se'n van registrar cinc (9,6%).²² Dos pacients amb infecció simptomàtica pel virus aviari que havien estat en contacte amb una persona infectada van ser tractats amb oseltamivir i van guarir sense complicacions. Cinc de 10 casos notificats a Vietnam amb el virus H5N1 van ser tractats amb oseltamivir; dos es van recuperar i tres van morir.²³

No hi ha informació sobre l'ús profilàctic dels antivírics en una situació de pandèmia, i manquen assaigs comparatius en pacients amb grip aviària. No obstant, en models de grip aviària en animals, l'**oseltamivir**, a una dosi equivalent a l'aprovada en l'home, va reduir la mortalitat. També inhibeix la soca de l'epidèmia de grip de 1918 i altres causants de pandèmies. El zanamivir s'ha mostrat actiu *in vitro* sobre el virus H5N1 causant de la grip a Hong Kong l'any 1997, i en estudis en animals amb l'H5N1, l'H6N1 i l'H9N2, el zanamivir per via intranasal va reduir els títols de virus al pulmó i va bloquejar la disseminació del virus al cervell.²⁴

Resistències

S'han descrit **resistències** *in vitro* amb tots els antivírics. Les conseqüències clíniques i epidemiològiques en són incertes. S'ha descrit resistència *in vitro* a l'**amantadina** després de 3 a 5 dies de tractament en un 30% de casos en adults i en un 80% en nens.²⁵ No obstant, en gent gran en residències, l'aparició de soques resistents a l'**amantadina** no es va associar a una evolució més

desfavorable.²⁶ L'amantadina i la rimantadina han mostrat resistència encreuada. Les resistències a l'amantadina i la rimantadina van passar d'un 0,4% durant 1994-95 a 12,3% durant 2003-04.²⁷ El brot recent de SARS l'any 2003 pot haver contribuït a aquest increment.²⁸

En els assaigs de tractament de la grip amb **oseltamivir** s'hi han descrit virus amb sensibilitat disminuïda *in vitro* a l'oseltamivir en un 1,3% dels adults i adolescents, i en un 8,6% dels nens.²⁹ En un estudi en 50 nens tractats amb oseltamivir es va observar resistència *in vitro* al cap de vuit dies en un 18% dels nens.³⁰ Recentment, s'han notificat dos casos mortals de grip aviària resistent a l'oseltamivir.³¹

S'ha descrit un cas de resistència al **zanamivir**. Una nena immunodeprimida tractada per una grip B va empitjorar i se li van detectar virus resistent *in vitro* al zanamivir.³² S'ha observat resistència encreuada entre zanamivir i oseltamivir.⁶ De moment, no s'han aïllat virus resistent al zanamivir en pacients immunocompetents tractats; s'ha suggerit que el mecanisme implicat en la resistència a l'oseltamivir no seria el mateix amb el zanamivir.³³

Les autoritats sanitàries recomanen la vacunació contra la grip de les persones que tinguin intenció de viatjar a zones afectades per la grip aviària en humans, amb la idea d'evitar, davant la possibilitat d'infecció per grip aviària, la confusió entre els dos quadres i la possible coinfecció que podria afavorir un virus recombinat.³⁴ S'estan investigant vacunes contra el virus H5N1.³⁵

Conclusions

Per **prevenir** la grip, en les persones de risc la vacunació és la mesura d'elecció. Els antivírics no se'n poden considerar substituïts. En profilaxi, cal reservar-los durant un breu període per a persones

amb risc elevat de complicacions greus, quan el risc de grip és molt elevat. En cas d'epidèmia de grip amb un virus circulant contra el qual la vacuna és poc eficaç, no es coneixen l'eficàcia, la població diana ni la durada d'un eventual tractament profilàctic amb un antivíric, ni tampoc el risc de desenvolupament de resistències en cas d'ús profilàctic generalitzat.

L'eficàcia de l'oseltamivir i el zanamivir en el **tractament** de la grip és modesta. Si s'administren durant les primeres 48 hores, redueixen la durada dels símptomes en prop d'un dia, i semblen reduir-ne lleugerament les complicacions. No se sap si tenen alguna eficàcia en la grip aviària. S'han mostrat actius sobre el virus H5N1 en estudis *in vitro*, però no hi ha dades clíniques comparatives. A més, es tem que s'hi desenvolupin resistències amb facilitat, fet que pot ser catastròfic clínicament i per fer front a una possible pandèmia. El zanamivir, que és administrat per via inhalatòria, pot produir broncospasme greu. L'oseltamivir produeix trastorns digestius, i s'han descrit alguns casos de reaccions cutànies i trastorns del comportament greus.

Davant la possible amenaça d'una pandèmia de grip, cal un fort lideratge nacional i internacional, transparència en la vigilància i els preparatius a tots els països, i unificar esforços per identificar els millors mètodes de prevenció i tractament. Cal dissenyar protocols col·laboratius nacionals i internacionals per avaluar l'eficàcia i la seguretat de les mesures preventives i terapèutiques que es proposen, perquè, com és evident perquè encara no hi ha pandèmia, no se'n coneixen l'eficàcia, els efectes adversos, ni la probabilitat d'aparició de resistències.

Bibliografia

- 1 Anònim. Lancet 2005;366:1.331.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75156>

Principals efectes adversos dels antivírics

Amantadina	Trastorns neuropsiquiàtics (nerviosisme, malsons, cefalea), hipotensió ortostàtica, retenció urinària, sequedat de boca, i trastorns digestius. S'han descrit confusió, deliri, al·lucinacions i convulsions en pacients amb alteració renal; en els de més de 65 anys cal reduir-ne la dosi.
Zanamivir	S'ha associat ocasionalment amb broncospasme, de vegades mortal, 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.
Oseltamivir	Trastorns digestius (náusea, vòmits i dolor abdominal). S'han descrit reaccions cutànies greus (com síndrome de Stevens-Johnson i angioedema), augment de transaminases i hepatitis, arítmies, confusió i convulsions. S'han notificat quatre casos de mort sobtada en nens de menys de 3 anys amb grip A, ³⁶ i dos casos de trastorns del comportament amb resultat de suïcidi en dos adolescents tractats amb oseltamivir. ³⁷

- 2 Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. *Lancet* 2005;366:1.165-74.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74903>
- 3 Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. *JAMA* 2004;292:2.478-81.
- 4 Moscona A. *N Engl J Med* 2005;353:1.363-73.
- 5 Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. *BMJ* 2003;326:1.235-42.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7401/1235>
- 6 Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170.
<http://www.nccta.org/execsumm/summ735.htm>
- 7 Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. <http://www.update-software.com>
- 8 Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. *Arch Intern Med* 2003;163:1.667-72.
- 9 Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. *Lancet* 2006;367:303-13.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=76027>
- 10 Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliot MJ, Crisp A. *JAMA* 1999;282:31-5.
- 11 Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. *Clin Infect Dis* 2000;30:587-9.
<http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v30n3/990655/5/990655.web.pdf>
- 12 Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. *N Engl J Med* 2000;343:1.282-9.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/18/1282>
- 13 Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. *J Infect Dis* 2002;186:1.582-8.
<http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v186n11/020679/020679.web.pdf>
- 14 Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. *N Engl J Med* 1999;341:1.336-43.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/341/18/1336>
- 15 Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. *JAMA* 2001;285:748-54.
- 16 Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
<http://journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422.web.pdf>
- 17 Peters PH, Gravenstein S, Norwood P, et al. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1.025-31.
- 18 The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. *N Engl J Med* 2005;353:1.374-85.
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/13/1374.pdf>
- 19 Centers for Disease Control and Prevention. 15 de novembre de 2005.
<http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-flu-humans.htm>
- 20 World Health Organization. 20 de febrer de 2006.
<http://www.who.int/csr/disease/avianinfluenza/country/en/index.htm>
- 21 Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(suppl 1):5-21.
http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/55/suppl_1/i5
- 22 Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. *Lancet* 2004;363:587-93.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=69181>
- 23 Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. *N Engl J Med* 2004;350:1.179-88.
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/350/12/1179.pdf>
- 24 Anònim. *Scrip* 2005;3.104:3.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75305>
- 25 Shiraishi K, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y. *J Infect Dis* 2003;188:57-61.
<http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v188n1/30205/30205.web.pdf>
- 26 Schilling M, Gravenstein S, Drinka P, et al. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2.069-73.
<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2004.52567.x>
- 27 Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. *Lancet* 2005;366:1.175-81.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74904>
- 28 Guan Y, Chen H. *Lancet* 2005;366:1.139-40.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74895>
- 29 Tsang KWT, Eng P, Liam CK, Shim Y-s, Lam WK. *Lancet* 2005;366:533-4.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74627>
- 30 Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. *Lancet* 2004;364:759-65.
- 31 de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2.667-72.
- 32 Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. *J Infect Dis* 1998;178:1.257-62.
<http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v178n5/980126/980126.web.pdf>
- 33 Moscona A. *N Engl J Med* 2005;353:2.633-6.
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/25/2633.pdf>
- 34 <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/dir438/doc9782.htm>
- 35 Condon C. *Lancet* 2005;366:1.686.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75460>
- 36 Hama R. 5 d'abril 2005; Rapid responses to: Symmonds M, Matheson NJ, Harnden A. *BMJ* 2004;328:227.
<http://www.bmj.bmjournals.com>
- 37 Anònim. *Scrip* 2005;3.108:19.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75450>

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 Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital 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.es>. 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).

El Butlletí Groc és membre de:



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.