

INFECTOLOGIA PRACTICA

Influenza: Una revisión de su quimioprofilaxis y terapéutica anti viral

ALBERTO FICA C.¹

INFLUENZA: CHEMOPROPHYLAXIS AND ANTIVIRAL TREATMENT

Several antiviral drugs are now available to be prescribed as a prophylactic or therapeutic scheme in influenza infections. Neuraminidase inhibitors are active and effective against A and B influenza virus, with a better antiviral spectrum than amantadine and rimantadine, both have a restricted activity over influenza A virus. The antiviral spectrum of these molecules and the available evidence in several clinical efficacy trials, support the usage of these drugs to shorten the evolution of the disease, diminish the severity of symptoms and complication rates of influenza. Zanamivir and oseltamivir efficacy are similar and both present minor adverse reactions, due to the nasal and oral route of administration respectively. However, the high cost limits their prescription as a therapy, especially for the high risk patients. In circumstances where economical resources are scarce, amantadine in appropriate dose, can be still considered a cost-effective alternative for the management of established influenza or for the prophylactic intervention in groups with non vaccinated high risk patients

Key words: *Influenza, Prophylaxis, Treatment*

En este artículo se revisarán las estrategias de control de la influenza basadas en la aplicación profiláctica de medicamentos, incluyendo un análisis de su eficacia. También se efectúa un análisis comparativo de las alternativas disponibles para el manejo terapéutico de la enfermedad.

Intervenciones profilácticas en influenza con agentes antivirales

La prevención de influenza puede ser abordada a través de diferentes medicamentos ora-

les que ofrecen en general una protección equivalente a la obtenida mediante vacunas. Algunos medicamentos han sido aprobados recientemente con este propósito y han expandido las alternativas disponibles. Estas difieren en el espectro antiviral, las reacciones adversas, las vías de aplicación y el costo (Tabla 1).

Profilaxis con amantadina o rimantadina

Estos medicamentos actúan sobre la proteína M2 del virus influenza A interfiriendo con la infección viral en etapas posteriores a la adsorción y penetración viral. El mecanismo de ac-

¹ Unidad de Infectología. Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

ción de ambos ha sido revisado recientemente por Balfour HH¹. El valor profiláctico de la amantadina para la prevención de la influenza por virus tipo A fue establecido en los años 80 mediante un estudio doble ciego y randomizado contra placebo. Los pacientes recibieron amantadina en dosis de 100 mg cada 12 horas oral durante 6 semanas o rimantadina en un esquema similar, o placebo. Los casos de influenza definidos según criterios clínicos ocurrieron en 41% de los pacientes que recibieron placebo en contraste con 14% en el grupo que

recibió rimantadina y 9% en el que recibió amantadina (las diferencias entre ambos fármacos no fueron significativas). La comparación utilizando sólo los casos documentados por laboratorio reveló 21% de casos con influenza A en el grupo placebo, 3% en el grupo que recibió rimantadina y 2% para el grupo con amantadina. La eficacia protectora fue de 85% para rimantadina y de 91% para amantadina en comparación con placebo. Las reacciones adversas neurológicas fueron significativamente más frecuentes en el grupo que recibió

Tabla 1. Diferencias y similitudes relevantes entre amantadina-rimantadina e inhibidores de la neuraminidasa para el manejo y profilaxis de la influenza

Aspecto	Amantadina/rimantadina	Oseltamivir/zanamivir
Estructura o función blanco	Proteína M2	Inhibidor neuraminidasa
Espectro antiviral	Restringido. Sólo influenza A	Amplio. Influenza A y B
Efectos secundarios	Amantadina está asociada al desarrollo de agitación, insomnio, confusión o delirio, especialmente en ancianos que reciben dosis máximas (200 mg al día). Contraindicada en glaucoma de ángulo estrecho. Rimantadina está asociada a una menor tasa de efectos adversos.	Mayor frecuencia de náuseas y vómitos con oseltamivir que con placebo.
Biodisponibilidad y vía de administración	Buena disponibilidad; ambas se utilizan por vía oral	Buena disponibilidad en el caso de oseltamivir y baja en el caso de zanamivir que obliga a ser utilizada solamente por inhalación.
Eficacia en profilaxis y dosis	Comprobada en infecciones por virus influenza A. Dosis de amantadina: 100 ó 200 mg al día oral (esta última en dos dosis) durante 8 semanas. Rimantadina (no disponible en Chile).	Comprobada y útil para virus influenza A y B. Dosis oseltamivir: 75 mg al día durante 8 semanas. Dosis zanamivir: Una inhalación oral de 10 mg al día durante 8 semanas.
Costo aproximado en profilaxis (año 2000)	Amantadina: 12.000 pesos en 8 semanas (US\$ 23)	Sobre 100.000 pesos en 8 semanas para oseltamivir o zanamivir (US\$ 192)
Eficacia en tratamiento de influenza y dosis	Comprobada. Mayor alivio sintomático con amantadina en relación a ác. acetilsalicílico. Dosis: 100 ó 200 mg al día (en dos dosis) durante 5 días.	Comprobada. Acortan duración y severidad de influenza. Dosis de oseltamivir 75 mg oral cada 12 horas durante 5 días. Dosis de zanamivir: dos inhalaciones orales cada 12 horas durante 5 días.
Costo aproximado del tratamiento (año 2000)	Amantadina: 4.000 pesos (US\$ 7,7)	19.000 pesos (US\$ 36,5)
Resistencia	Emergencia de resistencia frecuente durante su uso que limita su utilización prolongada.	Menor emergencia de resistencia.

amantadina y un porcentaje mayor tuvo que retirarse del estudio por la severidad de estas reacciones (13% en el grupo amantadina, 6% en el grupo rimantadina y 4% en el grupo que recibió placebo)².

Estos resultados respaldan los logros obtenidos en ensayos con voluntarios sanos humanos expuestos experimentalmente a una infección con influenza durante la administración de amantadina. Los resultados en estos ensayos revelaron una eficacia protectora de 78%, la reducción sintomática importante, una disminución en la excreción viral y la reducción en los días con aislamiento viral positivo desde la mucosa respiratoria³.

Estudios con dosis más bajas de amantadina (100 mg al día) han demostrado una baja frecuencia de efectos adversos, similar al placebo; sin embargo, no lograron demostrar eficacia clínica debido al bajo número de casos de influenza que impidió hacer comparaciones significativas⁴. Las reacciones adversas más importantes ocurren en la esfera neurológica e incluyen irritabilidad, temblor, insomnio e inquietud. Se aconseja usar una dosis reducida en pacientes ancianos (100 mg al día).

De los dos medicamentos mencionados, sólo amantadina está disponible en Chile. El costo aproximado de la profilaxis durante 8 semanas es de 12.000 pesos utilizando una dosis de 100 mg al día (en pacientes sobre 65 años de edad) (Tabla 1).

Profilaxis con inhibidores de neuraminidasa (zanamivir - oseltamivir)

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos específicos contra el virus de la influenza que representan importantes cambios en relación a amantadina o rimantadina (Tabla 1). Estos medicamentos inhiben la enzima neuraminidasa del virus, una proteína involucrada en la separación de la partícula viral desde la superficie celular luego del proceso replicativo. La interferencia sobre la función de esta enzima impide la separación de la nueva progenie viral desde las células (a las cuales están adheridas por unión de hemaglutinina viral-ácido siálico de la mucosa) y su diseminación. Debido a que esta enzima está presente tanto en el virus influenza A como en el B, estos inhibidores

poseen un amplio espectro de acción, a diferencia de amantadina o rimantadina que sólo pueden actuar sobre el virus influenza A⁵. Zanamivir tiene una baja disponibilidad oral y sólo puede ser aplicado mediante inhalación, en cambio oseltamivir puede ser administrado por vía oral. La aparición de resistencia en el virus de influenza al usar inhibidores de la neuraminidasa es muy infrecuente, lo que contrasta con la observada al utilizar amantadina o rimantadina⁶ (Tabla 1).

Estudios realizados con propósitos profilácticos han indicado que oseltamivir en una dosis de 75 mg por vía oral, una o dos veces al día durante 6 semanas, ha demostrado ser efectivo y superior a placebo para prevenir casos documentados de influenza por virus A o B en pacientes entre 18 y 65 años de edad. La eficacia protectora alcanzó a 74% y fue similar para los esquemas de 75 ó 150 mg diarios⁷. Estudios con zanamivir también han demostrado eficacia para prevenir influenza por virus A o B en una dosis diaria de 10 mg por inhalación oral por 4 semanas. La eficacia alcanzó a 67% para los casos confirmados por laboratorio en un grupo de voluntarios de 18 a 69 años⁸.

A pesar de que los inhibidores de neuraminidasa permiten un amplio espectro de acción profiláctica, superior al logrado con amantadina y/o rimantadina, y que poseen además un mejor perfil de seguridad, el alto costo de ellos hace prohibitivo su uso con este propósito. El costo aproximado de 8 semanas de uso profiláctico supera los 100.000 pesos (US\$ 192).

Fármacos antivirales en el manejo terapéutico de la influenza

Tanto amantadina como los nuevos inhibidores de neuraminidasa han sido estudiados por su potencial utilidad para limitar la severidad de la influenza y su duración. Los ensayos incluyen estudios comparativos entre amantadina en tabletas y ácido acetilsalicílico, y entre amantadina en aerosol y placebo. La administración de amantadina oral en dosis de 100 ó 200 mg al día *versus* ácido acetilsalicílico logró demostrar un alivio sintomático superior al obtenido con ácido acetil salicílico aunque la caída de la fiebre fue más rápida con este último⁹. El uso de amantadina en aerosol se asoció a una disminu-

ción significativa, comparando con placebo, de los signos y síntomas asociados a una infección por influenza A, aunque la duración de la fiebre no logró ser modificada¹⁰.

Los inhibidores de la neuraminidasa también han sido evaluados en su potencial de modificar el período de estado de la influenza provocada tanto por virus A o B. La aplicación de zanamivir intranasal (6,4 mg) + 10 mg en inhalación por vía oral dos veces al día, o la sola aplicación de zanamivir por inhalación oral, demostró ser superior a placebo para acortar la duración de casos confirmados de influenza (en al menos un día). Los pacientes fueron reclutados hasta 48 horas del inicio de los síntomas. Zanamivir también tuvo impacto para disminuir la severidad de los síntomas y la excreción viral en comparación con el placebo¹¹. En otro estudio y aplicando 10 mg por vía nasal dos veces al día *versus* placebo durante 5 días, con pacientes reclutados hasta las 36 horas de inicio de los síntomas, los resultados fueron mejores para zanamivir que para placebo. La duración promedio en el grupo tratado fue entre 1,5 y 2 días más breve en comparación con el grupo placebo; en los pacientes de alto riesgo el acortamiento sintomático de la enfermedad fue más marcado, el uso de antimicrobianos fue inferior y las complicaciones derivadas de la influenza fueron menos frecuentes¹². Otros estudios han confirmado estos hallazgos, obteniendo una reducción promedio de 1 día, especialmente en pacientes reclutados precozmente¹³. Zanamivir fue superior para reducir la sudoración nocturna, para disminuir el ausentismo laboral en los afectados y el consumo de medicamentos para el alivio sintomático^{13,14}. Recientemente se han publicado resultados obtenidos con zanamivir en pacientes pediátricos, demostrando una eficacia terapéutica similar a la observada en pacientes adultos¹⁵.

Estudios de intervención sobre la influenza con oseltamivir utilizando 75 mg o 150 mg por vía oral 2 veces al día durante 5 días, han demostrado un perfil semejante al obtenido con zanamivir. La comparación con placebo demostró una reducción en la duración y en la severidad de los síntomas. En particular disminuyó más rápido la fiebre, permitió un retorno al trabajo en forma más precoz y disminuyó la

frecuencia de complicaciones tales como bronquitis y sinusitis¹⁵. A pesar de estos logros, la tasa de complicaciones asociadas al uso del fármaco, fue superior en el grupo que recibió oseltamivir en comparación con el grupo placebo. Las náuseas y vómitos ocurrieron más frecuentemente en los pacientes que recibieron oseltamivir en comparación con el grupo placebo (14 a 18% *versus* 7,4 a 3,4% para cada uno de estos síntomas), aunque la magnitud de estos problemas fue en general leve y no se tradujo en diferencias en la tasa de abandono de oseltamivir en comparación con el grupo placebo¹⁶.

Los antecedentes expuestos indican que en conjunto, los inhibidores de neuraminidasa permiten un alivio en la severidad sintomática de aproximadamente 40%, una disminución de los síntomas mayores de la enfermedad en un día, y una duración de la enfermedad al menos dos días más breve en comparación con el grupo placebo. El impacto de estas terapias en pacientes hospitalizados o en mujeres embarazadas no ha sido evaluado, así como tampoco su potencial impacto en la letalidad de influenza en pacientes de riesgo. El costo de estos fármacos es elevado y no se dispone aún de evaluaciones económicas asociadas a su potencial beneficio.

RESUMEN

Diferentes agentes antivirales están disponibles para ser utilizados de manera profiláctica o terapéutica en las infecciones por el virus influenza. Los inhibidores de la neuraminidasa viral tienen la ventaja de actuar eficazmente sobre el virus A y B de la influenza, logrando un mejor espectro antiviral que la actividad restringida sobre el virus A presente en amantadina y rimantadina. El espectro antiviral de estas moléculas junto a la evidencia disponible en los diversos ensayos de eficacia clínica, respaldan el uso de estos fármacos para acortar la enfermedad y disminuir la severidad y complicaciones de la influenza. La eficacia de zanamivir y oseltamivir para este propósito es similar y ambas presentan reacciones adversas menores propias de la vía de administración nasal u oral que debe emplearse en cada caso. No obstante

estas ventajas, el costo de estos medicamentos es elevado y limita su aplicación hacia el escenario terapéutico, especialmente en pacientes de alto riesgo. En situaciones donde la limitación económica es importante, amantadina en dosis apropiada, puede todavía ser considerada como una alternativa costo-efectiva para el manejo de los pacientes con influenza o para la intervención en grupos de riesgo no vacunados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BALFOUR H H. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1255-68.
- 2.- DOLIN R, REICHMAN R C, MADORE H P, MAYNARD R, LINTON P N, WEBBER-JONES J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-4.
- 3.- SEARS S D, CLEMENTS M L. Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1470-3.
- 4.- REUMAN P D, BERNSTEIN D I, KEEFER M C, YOUNG E C, SHERWOOD J R, SCHIFF G M. Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A. *Antiviral Res* 1989; 11: 27-40.
- 5.- GUBAREVA L V, KAISER L, HAYDEN F G. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-35.
- 6.- BARNETT J M, CADMAN A, GOR D, DEMPSEY M, WALTERS M, CANDLIN A, et al. Zanamivir susceptibility monitoring and characterization of influenza virus clinical isolates obtained during phase II clinical efficacy studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 78-87.
- 7.- HAYDEN F G, ATMAR R L, SCHILLING M, JOHNSON C, PORETZ D, PARA D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43.
- 8.- MONTO A S, ROBINSON D P, HERLOCHER M L, HINSON J M Jr, ELLIOTT M J, CRISP A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-5.
- 9.- YOUNKIN S W, BETTS R F, ROTH F K, DOUGLAS R G Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 577-82.
- 10.- HAYDEN F G, HALL W J, DOUGLAS R G Jr. Therapeutic effects of aerosolized amantadine in naturally acquired infection due to influenza A virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 535-42.
- 11.- HAYDEN F G, OSTERHAUS A D, TREANOR J J, FLEMING D M, AOKI F Y, NICHOLSON K G, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza study group. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80.
- 12.- Management of influenza in the southern hemisphere trialist (The MIST Study Group). Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-81.
- 13.- MONTO A S, FLEMING D M, HENRY D, DE GROOT R, MAKELA M, KLEIN T et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 254-61.
- 14.- MATSUMOTO K, OGAWA N, NEROME K, NAMUZAKI Y, KAWAKAMI Y, SHIRATO K et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: Results from Japan. GG167 Group. *Antivir Ther* 1999; 4: 61-8.
- 15.- HEDRICK J A, BARZILAI A, BEHRE U, HENDERSON F W, HAMMOND J, REILLY L et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infections in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-7.
- 16.- TREANOR J J, HAYDEN F G, VROOMAN P S, BARBARASH R, BETTIS R, RIFF D et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US oral neuraminidase study group. *JAMA* 2000; 283: 1016-24.

Correspondencia a:
Alberto Fica Cubillos.
E-mail: afica@machi.med.uchile.cl