

6. Tratamiento de la gripe aviar

JUAN TAMARGO

*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
Catedrático de Farmacología de la UCM*

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad aguda del tracto respiratorio superior producida por virus influenza de la familia *Orthomyxovirus*, de los que sólo los virus influenza A y B producen una enfermedad significativa en humanos. La gripe suele presentarse como brotes epidémicos estacionales (generalmente invernales), como epidemias polianuales (cada 1-3 años) o como pandemias, que pueden llegar a afectar en pocos meses a una gran parte de la población mundial y aparecen a intervalos más largos de 10-40 años.

Cada año, la epidemia de gripe afecta a un 20% de la población infantil y el 5% de la población mundial adulta (unos 100 millones de personas) presenta una infección gripal (Turner *et al.*, 2003). Se transmite por inhalación de aerosoles que emiten las personas infectadas cuando respiran, hablan, tosen o estornudan. El virus se multiplica en el epitelio de las vías respiratorias y alcanza su máxima concentración en las secreciones a los 2-3 días de la infección y deja de ser detectable después de unos siete días. Como consecuencia, produce una sintomatología característica de comienzo brusco y signos y síntomas generales y respiratorios (fiebre, mialgia, malestar general, tos no productiva, picor de garganta, rinitis), que remiten espontáneamente al cabo de 5-7 días (Cox y Subbarao, 1999; Lewis, 2006). Sin embargo, en algunas poblaciones de riesgo (niños < 1 año, pacientes > 65 años o con patología pulmonar, cardíaca, renal o metabólica o con deficiencias inmunológicas) puede producir infecciones respiratorias (pneumonías infeccio-

sas), en ocasiones fatales. Sólo en los Estados Unidos de América, cada epidemia gripal produce cada año más de 30.000 muertes y más de 100.000 hospitalizaciones (Lewis, 2006).

A lo largo del siglo XX han aparecido varias grandes pandemias gripales causadas por variantes genéticas del virus influenza tipo A. La pandemia de 1917-1918 fue debida al virus influenza N1H1, la de 1957 al H2N2, la de 1968 al H3N2 y la de 1977 al H1N1. La pandemia gripal que tuvo lugar entre 1917-18 se calcula que afectó al 25-30% de la población mundial y produjo entre 50 y 100 millones de muertos en menos de un año (Palese, 2004). La mortalidad producida por esta pandemia gripal afectó, principalmente, a sujetos sanos, con edades comprendidas entre treinta y cinco y sesenta y cinco años y, dado que ocurrió en la era preantibiótica, la mayoría de estas muertes fueron debidas a neumonías bacterianas (Johnson & Mueller, 2002).

Las aves acuáticas migratorias son el reservorio natural para todos los subtipos de virus influenza A y parecen jugar un importante papel epidemiológico, al ser capaces de infectar a otras especies animales. Los virus influenza producen infecciones asintomáticas o benignas en las aves migratorias, que eliminan el virus en grandes cantidades por la cloaca, lo que contribuye a diseminar la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años asistimos a una epidemia de origen aviar causada por el virus influenza A H5N1 (sudeste asiático en 1997 y 2004), H9N2 (Hong Kong en 1999) y H7N7 (Holanda en 2003) que produce una elevada mortalidad en aves migratorias y domésticas y que puede infectar al ser humano. Progresivamente aumenta el número de pacientes enfermos y el de fallecidos, todos ellos personas que se encuentran en contacto con aves infectadas o con superficies contaminadas con los excrementos de estas aves. La posibilidad de que la infección por el virus aviar H5N1 pueda ser transmitida al ser humano y se produzca una pandemia mundial ha puesto en alerta a todas las instituciones sanitarias mundiales que han diseñado diversas estrategias ante tal contingencia (Reina, 2005; World Health Organization, 1999).

Aunque la vacunación sigue siendo la mejor estrategia para prevenir la infección por el virus influenza tipo A, existen diversas situaciones en las que ésta es inadecuada y se hace necesaria la administración de fármacos antivirales. Por otro lado, cada año se producen cambios antigénicos en el virus tras la preparación de la vacuna, que disminuyen

su efecto protector, particularmente en los pacientes ancianos y en los de alto riesgo (Moscona, 2005a). Por último, en presencia de una pandemia, la Organización Mundial de la Salud ha calculado que se precisan al menos seis meses para producir una vacuna específica (World Health Organization, 1999), lo que se traduce en que durante la primera oleada de la pandemia no se podría vacunar a la población, debiendo recurrir en estas circunstancias a la utilización de fármacos antivirales para la profilaxis y tratamiento de la pandemia.

GENOMA VIRAL

El genoma de los virus influenza A y B consta de ocho segmentos de nucleocápside helicoidal diferentes, en cada uno de los cuales hay un ARN segmentado en sentido negativo unido a la nucleoproteína y a tres proteínas P suplementarias (denominadas PA, PB1 y PB2) que actúan conjuntamente como una ARN polimerasa (Lewis, 2006). Los ocho fragmentos de ARN están rodeados por una doble membrana lipídica a la que se asocian cuatro proteínas: *a*) dos proteínas de la matriz, la M1, que se localiza por debajo de la membrana lipídica y confiere consistencia, y la M2, que actúa como un canal iónico y es la diana de amantadina y rimantadina (Hilleman, 2002), y *b*) dos proteínas fuertemente glicosiladas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), que están insertadas y protruyen como espículas hacia el exterior de la membrana lipídica, confiriendo a los virus gripales un aspecto erizado característico. En las aves acuáticas existen, al menos, 16 HA (HA1-HA16), cada una de las cuales es capaz de combinarse con cualquiera de las nueve NA (NA1-NA9) (Kaye y Pringle, 2005), lo que explica las marcadas variaciones antigénicas de esta familia de virus. Por otro lado, mutaciones en estas glucoproteínas permiten al virus evadir las respuestas inmunológicas y obligan a diseñar una nueva vacuna cada año. Hasta la fecha sólo los subtipos HA1-HA3 de la HA y los NA1 y N22 de la NA existen en los virus influenza asociados con la aparición de infecciones epidémicas gripales anuales en el hombre.

HA y NA reconocen los residuos de ácido siálico en la superficie de la membrana de las células epiteliales pulmonares del huésped. La HA es un trímero que reconoce y se une a residuos de ácido siálico o N-acetilmurámico, que se encuentran en la superficie de las células epiteliales que van a ser infectadas. La HA del virus de la gripe aviar H5N1

forma uniones $\alpha 2,3$ entre los residuos terminales del ácido siálico y el penúltimo residuo de galactosa. Por el contrario, la NA de los virus influenza humanos, incluidos los aislados en las pandemias de 1957 y 1968, se unen preferentemente a través de uniones $\alpha 2,6$ -galactosa (Matrosovich *et al.*, 2004), aunque en algunas células epiteliales respiratorias ciliadas del tracto respiratorio inferior se podrían formar uniones $\alpha 2,3$. A continuación, la HA facilita la internalización de las partículas virales en una vesícula recubierta y se transfiere a un endosoma. Mientras esto sucede tiene lugar la entrada de hidrogeniones en el virión a través de los canales formados por la proteína M2. El pH ácido del endosoma facilita la liberación de la nucleoproteína y produce cambios conformacionales en la HA que conducen a la pérdida de la envoltura y liberación de la nucleocápside al citoplasma de la célula infectada. La nucleocápside se traslada al núcleo donde se transcribe en el ARN mensajero. Tras la replicación (que tiene lugar en unas seis horas) y el ensamblaje de las nuevas partículas virales, éstas se dirigen hacia la membrana celular, liberándose de la célula por gemación. Las partículas virales quedan inicialmente adheridas a los residuos de ácido siálico de la membrana celular, siendo necesario que se liberen para infectar las células vecinas. En este proceso final del ciclo viral juega un importante papel la NA. Esta glicoproteína forma un tetrámero con actividad enzimática, que es capaz de hidrolizar los residuos de ácido siálico de los receptores celulares de la influenza A, facilitando la liberación de las partículas virales recién formadas y la diseminación posterior de los virus influenza A y B por el organismo (Palese y Compans, 1976). Además, la NA puede: *a*) facilitar la invasión viral de las vías respiratorias, posiblemente por eliminar los residuos de ácido siálico presente en la mucina que baña las células epiteliales de las vías aéreas, facilitando un más fácil acceso de los virus al epitelio pulmonar (Air y Laver, 1989); *b*) aumentar la patogenicidad y la neurovirulencia de algunos virus influenza A (Goto *et al.*, 2001). En ausencia de NA, la infección queda limitada a una replicación, insuficiente para producir la infección.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Dos familias de fármacos se utilizan en la profilaxis y tratamiento de las infecciones producidas por los virus influenza tipo A, cuya estructura química se muestra en la Figura 1:

1. Los bloqueantes de los canales M2 representados por la familia de los adamantanos: amantadina y su derivado rimantadina.
2. Los inhibidores de la NA, representados por oseltamivir (GS4071) y zanamivir. En la actualidad están en fase de desarrollo clínico nuevos inhibidores de la NA, entre los que algunos derivados ciclopentanos (peramivir: RWJ-270201, BCX-1812) y ciertos derivados pirrolidínicos (por ejemplo, A-315675) han mostrado resultados alentadores.

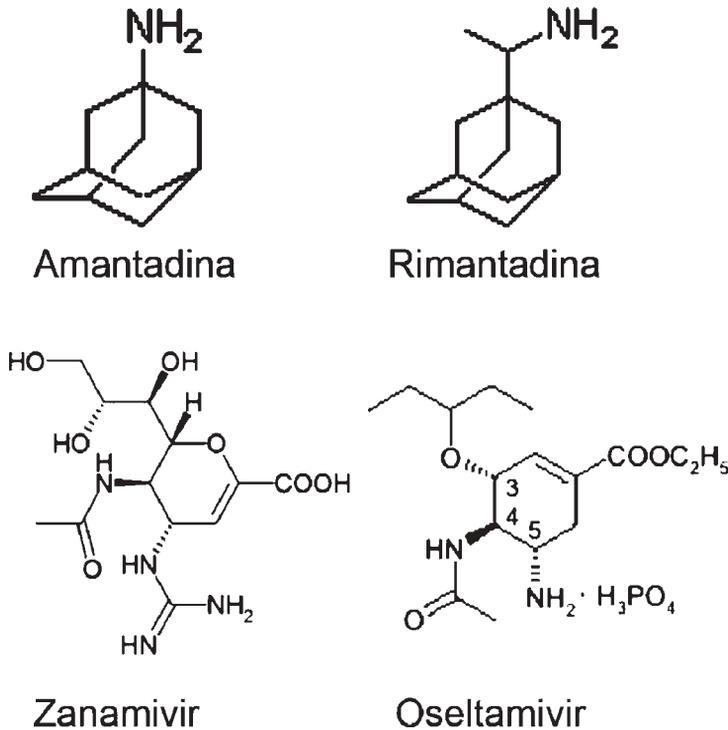


FIGURA 1. Estructura química de los antigripales.

A) BLOQUEANTES DE LOS CANALES M2

La amantadina (clorhidrato de 1-aminoadamantano) es una amina tricíclica hidrosoluble con propiedades virostáticas aprobada en 1976 para el tratamiento de infecciones producidas por el virus influenza de

tipo A. Las concentraciones necesarias para inhibir en un 50% a los virus influenza A (IC_{50}) oscilan entre 0,2 y 0,4 mg/ml) (Schmidt, 2004). De hecho, la amantadina fue utilizada en la profilaxis de las pandemias de 1968 y 1977, causadas por las cepas H3N2 y H1N1 del virus influenza A, respectivamente. Además, libera dopamina desde las terminaciones dopaminérgicas de los ganglios basales e inhibe su recaptación en los mismos, reduciendo los síntomas del Parkinson.

La rimantadina (clorhidrato de α -metil-1-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina, unas cuatro veces más activa que ésta, aprobado en 1993 para la profilaxis y tratamiento de la infección por influenza A en adultos (Schmidt, 2004; Wintermeyer y Nahata, 1995). Presenta un mecanismo de acción y una selectividad similares a los de amantadina, pero mejor perfil de seguridad que ésta. Amantadina y rimantadina no interfieren con la inmunogenicidad de la vacuna de influenza A inactivada.

Mecanismo de acción

Amantadina y rimantadina no parecen actuar sobre la fijación del virus a las células respiratorias ni sobre su capacidad de penetración en estas células. Sin embargo, bloquean la actividad del canal M2 existente en la mayoría de los virus influenza de tipo A humano (H1N1, H2N2 y H3N2), pero no son activas frente al tipo B, que carece de este canal ni frente a los virus parainfluenza. Aunque son sensibles a estos fármacos algunos virus influenza A equinos y aviares, las cepas influenza A (2004 H5N1) aisladas de aves y pacientes en Vietnam son resistentes a amantadina y rimantadina. Hasta la fecha, todas las cepas estudiadas del subtipo H5N1 pertenecen al genotipo Z, caracterizado por presentar la asparragina en posición 31 de la proteína M2 (Li *et al.*, 2004).

Cuando el virus entra en las células del huésped, estos fármacos bloquean los canales M2 e inhiben el flujo de iones hidrógeno a su través y, por tanto, la acidificación celular necesaria para promover la fusión de la cubierta viral con el endosoma y la disociación de la proteína de la matriz M1 del complejo ribonucleoproteico (Wang *et al.*, 1993). Como consecuencia, probablemente, inhiben la descapsidación del virus en la célula infectada (Skehel, 1992; Pinto *et al.*, 1992) y la replicación viral en una fase temprana de la infección.

Efectividad clínica

Amantadina y rimantadina, administradas en las primeras 36-48 horas desde la aparición de los síntomas, son efectivas en la profilaxis y tratamiento de infecciones por influenza A, disminuyendo la duración de la fiebre y los síntomas sistémicos. En una revisión de la Cochrane Database de 87 estudios publicados entre 1968 y 2005 (Jefferson *et al.*, 2006), amantadina disminuía significativamente la duración de la fiebre ($> 37^{\circ} \text{C}$) en un día con respecto al grupo tratado con placebo, aunque no modificaba la carga viral o la persistencia de virus influenza A en las vías aéreas superiores al cabo de cinco días de tratamiento. En varios estudios publicados entre 1986-1990 se demostró que el uso profiláctico de rimantadina reducía la incidencia de influenza en un 72% ($P = 0,07$) y que su eficacia se mantenía en población vacunada (Brady *et al.*, 1990; Hayden y Monto, 1986; Rabinovich *et al.*, 1969). En estos estudios no se observaron diferencias de eficacia entre rimantadina y amantadina.

En estudios de profilaxis, amantadina prevenía el 61% de los casos de influenza A y el 25% de los casos de enfermedad tipo-influenza, sin que se observaran diferencias entre pacientes vacunados o no; sin embargo, la rimantadina no fue efectiva en la profilaxis (Jefferson *et al.*, 2006; Dolin *et al.*, 1982).

Propiedades farmacocinéticas

La amantadina se absorbe muy bien por vía oral (biodisponibilidad = 62-93% en jóvenes y 60-100% en pacientes geriátricos), alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2-6 horas (Moscona, 2005a; Schmidt, 2004; Wintermeyer y Nahata, 1995). Se une en un 1% a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por los tejidos, especialmente en pulmón, corazón y cerebro, incluso en ausencia de inflamación meníngea. No se biotransforma, eliminándose lentamente por vía renal (por filtración glomerular y secreción tubular). Su semivida de eliminación es de 13-16 horas, pero aumenta en ancianos (29 horas) y en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a hemodiálisis (8-13 días). La fracción de dosis eliminada por hemodiálisis es inferior al 20%.

La rimantadina se absorbe también muy bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 6 horas, pero a diferencia de la amantadina, alcanza mayores concentraciones en las secreciones respiratorias (Moscona, 2005a; Schmidt, 2004; Wintermeyer y Nahata, 1995). Se biotransforma extensamente en el hígado, formándose metabolitos hidroxilados, que se eliminan por vía renal; sólo un 15-20% del fármaco administrado se elimina por vía renal sin biotransformar. Su semivida de eliminación es de unas 25-28 horas. En pacientes geriátricos disminuye su eliminación y aumentan sus concentraciones plasmáticas en un 25-35%, siendo necesario reajustar la dosis; igual sucede en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Reacciones adversas

La amantadina produce en las primeras 24-48 horas de iniciar el tratamiento reacciones adversas neurológicas (insomnio, mareos, nerviosismo, vértigo, dificultad para concentrarse, delirios, confusión, ansiedad, temblores, depresión y, excepcionalmente, alucinaciones), gastrointestinales (náuseas, anorexia) y anticolinérgicas (visión borrosa, boca seca, estreñimiento) (Dolin *et al.*, 1982; Hayden *et al.*, 1981; Millet *et al.*, 1982). Estas reacciones adversas aparecen en un 5-10% de los pacientes. La incidencia de reacciones adversas neurológicas y anticolinérgicas es mayor en pacientes ancianos, por lo que en ellos se aconseja individualizar la dosis. En un reciente estudio realizado en pacientes hospitalizados, el 16% de los mismos discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas (McGeer *et al.*, 2004). También se ha descrito la aparición de *livedo reticularis*, hipotensión ortostática y edemas periféricos. Las reacciones adversas suelen aparecer en las primeras 48 horas y son menos frecuentes si el fármaco se administra dos veces al día en lugar de una sola. Si se produce aturdimiento o mareos, el paciente debe evitar los movimientos bruscos. Por el riesgo de producir visión borrosa y reducir la capacidad de reacción, se recomienda que el paciente no conduzca vehículos o maneje maquinaria peligrosa hasta que no sepa cómo le afecta el medicamento. Deberá realizarse un riguroso control clínico y un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal, psicosis, edema periférico y/o hipotensión ortostática. La rimantadina se tolera mejor que la amantadina, produciendo reacciones adver-

sas menos frecuentes y más leves que las de amantadina; por ello, se recomienda su uso en ancianos (Brady *et al.*, 1990; Dolin *et al.*, 1982; Millet *et al.*, 1982).

La incidencia de reacciones adversas neurológicas de la amantadina aumenta cuando se coadministra con anticolinérgicos, neurolépticos o antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas (dienhidramina). La administración simultánea de diuréticos tiazídicos o del asa puede inhibir la secreción tubular y elevar los niveles plasmáticos de amantadina. No se debe consumir etanol durante un tratamiento con amantadina por el posible aumento de efectos secundarios centrales (vértigo, mareos, confusión) e hipotensión ortostática. No se han descrito interacciones medicamentosas entre rimantadina y cimetidina, paracetamol y aspirina.

Amantadina y rimantadina no producen malformaciones o toxicidad fetal. Sin embargo, atraviesan la placenta y pueden producir efectos embriotóxicos en roedores; por ello se utilizarán en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el posible riesgo fetal (categoría C).

Ambos fármacos están contraindicados en pacientes con historia de hipersensibilidad a fármacos del grupo adamantano.

Desventajas

La utilidad de amantadina y rimantadina está limitada por: 1) su infectividad frente a virus influenza humano N5H1 (2003 y 2004) (Lipatov *et al.*, 2004) e influenza B (Hayden y Hay, 1992); 2) la alta incidencia de reacciones adversas que producen, y 3) la rápida aparición de resistencias durante el tratamiento asociadas a mutaciones en el gen M que codifica el dominio transmembrana de la proteína M2. Estas mutaciones ocurren en las posiciones 26, 27, 30 y 31, siendo esta última la más frecuente, ya que aparece en el 70-80% de los casos. La resistencia es cruzada entre ambos fármacos, pero no con inhibidores de neuraminidasa. La frecuencia de cepas resistentes H1N1 y H3N2 en el Reino Unido entre 1968-1999 era del 2,3%. Sin embargo, en la actualidad, la resistencia a amantadina y rimantadina aparece al cabo de 3-7 días hasta en un 15-30% de los pacientes, cifra que puede alcanzar un 80% en la población pediátrica. Además, las variantes resistentes a estos

fármacos son tan patogénicas como las nativas (*wild-type*), transmisibles y pueden persistir durante periodos de tiempo prolongados en pacientes inmunocomprometidos. Aunque en Europa el uso de adamantanos sólo está permitido en humanos, recientemente se han utilizado 2.600 millones de dosis en granjas avícolas de China para proteger a las aves de la gripe aviar. El resultado es que la gripe aviar (H5N1) en este país y en el sudeste asiático se ha hecho resistente a la amantadina, aunque otras cepas transmisibles por aves salvajes en Rusia, Kazajistán y Mongolia parecen no serlo. Éste es un grave problema, ya que una vez que un virus adquiere un tipo de resistencia, no lo pierde y de esta forma los adamantanos dejan de ser efectivos.

Usos clínicos

Amantadina y rimantadina han demostrado su eficacia en la profilaxis y tratamiento de la infección por virus influenza A en pacientes mayores de doce años. Administradas profilácticamente en épocas de epidemia, reducen entre un 70 y un 90% la incidencia de la enfermedad producida por *virus A*, sobre todo si se administran precozmente junto con ácido acetilsalicílico (paracetamol en niños). Sin embargo y dado que amantadina y rimantadina son efectivas sólo mientras se toma la medicación, el tratamiento profiláctico debe prolongarse durante 5-7 semanas en los no vacunados o hasta dos semanas después de la vacunación. En adultos, la dosis recomendada de amantadina para el tratamiento de influenza A es de 100 mg/12 horas (100 mg/día en el caso de mayores de sesenta y cinco años) y en niños de 50-100 mg/día. El tratamiento debe mantenerse durante 1-2 días después de la desaparición de los síntomas.

B) INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA

La identificación de la estructura tridimensional de la NA de los virus influenza y su interacción con su sustrato natural, el ácido siálico o N-acetilneuramínico, ha permitido diseñar diversos análogos del ácido siálico, como zanamivir (Von Itzstein *et al.*, 1993) y oseltamivir (Kim *et al.*, 1997). Ambos fármacos inhiben la actividad enzimática de la NA de los virus influenza humanos A y B. También son efectivos en mo-

de los animales (ratones BALB/c, monos cynomolgus y hurones, animal este último muy susceptible a las infecciones por virus influenza) infectados con influenza A H5N1, responsable de la epidemia gripal en Hong Kong en 1997 o con otros virus aviarios con riesgo pandémico (H9N2, H7N7). Sin embargo, a dosis terapéuticas no inhiben las NA de mamíferos, bacterias u otros virus.

La inhibición de la NA viral produce una agregación de los virus influenza A recién formados sobre la superficie de las células huésped, previene su liberación desde la célula infectada y, por tanto, la difusión de la infección a las células del tracto respiratorio adyacentes (Sidwell *et al.*, 1998). Dado que la NA está localizada en la superficie de la partícula viral, su ataque minimiza los problemas de disponibilidad y puesto que el sitio catalítico de la enzima presenta una alta homología entre las distintos virus influenza, los inhibidores de la NA son efectivos frente a los virus influenza A y B y parainfluenza. Dado que la replicación del virus influenza A alcanza su máximo entre las 24 y 72 horas del comienzo de los síntomas, en los ensayos clínicos controlados los inhibidores de la NA se administran, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección, en las primeras 48 horas de la enfermedad.

1. ZANAMIVIR

El zanamivir (5-actamido-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-4-guanidino-D-glicero-D-galacto-nom-2-ácido enoico) es un potente inhibidor competitivo y selectivo de la NA de los virus influenza humanos A (tanto NA1 como NA2) y B, así como de la NA de diversos subtipos de virus de influenza aviar. Sin embargo, no inhibe las neuraminidasas de bacterias u otros virus. Esta selectividad parece deberse a la interacción del grupo guanidino de fármaco con dos residuos (Glu 119 y 227) del sitio activo de la enzima. Zanamivir presenta una alta polaridad que impide su absorción por vía oral y obliga a administrarlo por inhalación oral o por vía intranasal; ello permite localizar el fármaco directamente en las vías aéreas. La IC_{50} necesaria para inhibir los virus influenza A responsables de las cuatro pandemias del siglo XX y el influenza B está comprendida entre 0,64-7.9 nM. Es efectivo frente a otras cepas responsables de las cuatro pandemias del siglo XX (Webster *et al.*, 1999). Datos obtenidos en modelos animales indican que también es efectivo frente

al virus A/Hong Kong/156/97 (H5N1) y administrado por vía intranasal en ratones infectados con diversos virus aviares [A7HK/156/97 (H5N1), A/chick/Victoria/1/85 (H7N7), H5N5, H6N1, H9N2] reduce la replicación viral en los pulmones y la difusión del virus al cerebro, así como la morbimortalidad con respecto al grupo tratado con placebo. Zanamivir (10 mg/día) no modifica la respuesta serológica a la vacuna trivalente inactivada.

Efectividad clínica

En la actualidad, zanamivir está indicado en el tratamiento de pacientes \geq doce años con infección por virus influenza A y B, siempre que se administre en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas (Jefferson *et al.*, 2006). Sin embargo, no está aprobado en la profilaxis de la infección viral.

1. *Tratamiento.* Estudios de fase 3, doble ciego y comparativos frente a placebo, fueron realizados en pacientes con infección gripal demostrada en el laboratorio (89% con influenza A) tratados con zanamivir (10 mg/12 horas durante cinco días) en las primeras 36-48 horas del comienzo de los síntomas (Hayden *et al.*, 1997; Cooper *et al.*, 2003; Monto *et al.*, 1999; Makela *et al.*, 2000; Boivin *et al.*, 2000; Puhakka *et al.*, 2003; The MIST Study Group, 1998; Matsumoto *et al.*, 1999; Murphy *et al.*, 2000; Hedrick *et al.*, 2000). Zanamivir reducía en aproximadamente un día el tiempo necesario para aliviar los síntomas gripales, si bien el beneficio clínico observado era menor en los pacientes que presentaban en el momento del tratamiento menor temperatura corporal ($\leq 38,2^{\circ}$ C) y menos síntomas. También reducía la intensidad de los síntomas y la cantidad de virus presentes en las secreciones del enfermo, el uso de antibióticos (14% vs 19% en el grupo placebo) y algunas complicaciones, como las sobreinfecciones bacterianas (sinusitis, bronquitis, otitis medias, etc.). Sin embargo, no modificaba los problemas respiratorios o cardiovasculares crónicos que presentan los pacientes geriátricos.

La eficacia de zanamivir, administrado antes de 48 horas por vía inhalatoria (10 mg) e intranasal (6,4 mg) o sólo por vía inhalatoria (10 mg) durante cinco días fue comparada en pacientes con infección viral confir-

mada en el laboratorio frente a placebo (Kaiser *et al.*, 2000). En los pacientes infectados, zanamivir acortaba la duración de los síntomas (fiebre $> 37^{\circ} \text{C}$, cefalea, mialgia, tos y dolor de garganta) en un día ($P = 0,05$ por vía inhalatoria y $P = 0,02$ por vía inhalatoria e intranasal). También se comprobó que zanamivir era más efectivo en los pacientes tratados en las primeras 30 horas tras el comienzo de los síntomas y en los febriles; en ellos, los síntomas duraban dos días menos en el grupo tratado que en el placebo ($P = 0.001$ placebo vs zanamivir inhalado; $P < 0.001$ placebo vs intranasal plus inhalado). Los pacientes tratados con zanamivir por vía intranasal presentaban menor congestión nasal (tiempo medio dos días) que los tratados con el fármaco por vía inhalatoria (tres días). En este estudio no se observaron diferencias en el efecto sobre las infecciones producidas por influenza A o B.

La eficacia de zanamivir fue analizada también en pacientes pediátricos (5-12 años) tratados con 10 mg/12 horas durante cinco días en las primeras 36 horas del contagio (Hedrick *et al.*, 2000). La definición de tiempo hasta la mejoría incluía la ausencia de fiebre y la confirmación por los padres de la ausencia o mínima incidencia de tos, mialgias y artralgias, dolor de garganta, escalofríos/sudoración y cefaleas. Sin embargo, no se observaron diferencias en las complicaciones entre ambos grupos de tratamiento.

2. *Profilaxis.* En estudios de profilaxis estacional o pos-exposición en pacientes infectados por virus influenza A, la administración de zanamivir (75 mg/día durante seis semanas) 1-2 días tras la exposición viral prevenía la infección y la reacción febril en el 82% y 95% de los casos, respectivamente ($P < 0,01$) (Hayden *et al.*, 2000; Monto *et al.*, 1999; 2002). La eficacia profiláctica de la administración en forma de gotas intranasales era superior a la administración en forma de spray intranasal.

2. OSELTAMIVIR (GS4104)

Este etil éster de un análogo carbocíclico del ácido siálico [fosfato de (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo] es un profármaco que se administra por vía oral y se convierte en el hígado en oseltamivir carboxilato, un potente inhibi-

dor específico de las NA de los virus influenza A humanos ($IC_{50} = 0,4-1,2$ nM) y aviáres (H3N2, H1N1, H5N1, H7N7) e influenza B ($IC_{50} = 0,43-8,6$ nM) (Leneva *et al.*, 2000; Govorkova *et al.*, 2001; Ward *et al.*, 2005; Oxford, 2004). También reduce significativamente la carga viral pulmonar y la difusión de los virus al cerebro del ratón. En un modelo experimental en el que se utilizaba una cepa aviar (A/Chick/Victoria/1/85 H7N7, A/Hong Kong/156/97 H5N1, A/Quail/HongKong H9N2) o humana (A/Hong Kong/1074/99 H9N2, A/Vietnam/1194/04 H5N1) de elevada patogenicidad, oseltamivir disminuía la mortalidad, la transmisión vírica, la morbilidad y la mortalidad de los animales (Ward *et al.*, 2005; Oxford, 2004; Mendel *et al.*, 1999).

Oseltamivir está aprobado en el tratamiento y profilaxis de infecciones producidas por virus influenza A o B y en la profilaxis pos-exposición en las personas de alto riesgo de contraer la gripe aviar (H5N1).

Eficacia clínica

Oseltamivir está aprobado en el tratamiento de la influenza tipo A y B en adultos y niños > 1 año y en la profilaxis en adultos y en adolescentes \geq trece años de edad.

Tratamiento. Los efectos de oseltamivir se analizaron en estudios doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes no inmunizados, de edades comprendidas entre dieciocho y sesenta y cinco años, con fiebre ($37,8^{\circ}$ C), un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y, al menos, uno sistémico (mialgia, escalofrío/sudoración, malestar, cansancio o cefaleas). El 95% estaba infectado con influenza tipo A, el 3% con influenza B y el resto con ambas cepas. Cuando se administraba en las primeras 36 horas del comienzo de los síntomas, la dosis de 75 mg/día durante cinco días reducía la duración de los síntomas de la enfermedad en un día (de 5,2 a 4,2 días, $P < 0,0001$), la duración de la fiebre y de la tos (36%), así como la carga viral con respecto al grupo placebo (Moscona, 2005a; Cooper *et al.*, 2003; Treanor *et al.*, 2000; Nicholson *et al.*, 2000; Kashiwagi *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2003; Kaiser *et al.*, 2003; Whitley *et al.*, 2001).

En un análisis de diez estudios doble ciego y comparativos con placebo, que incluían 3.564 pacientes con infección gripal demostrada,

el tratamiento con oseltamivir disminuía el riesgo de neumonía (28%) y la incidencia de complicaciones respiratorias (bronquitis, neumonía y sinusitis en un 67%), las infecciones respiratorias que requerían tratamiento antibiótico (25%) y las hospitalizaciones por influenza en un 59% (Kaiser *et al.*, 2003; Nordstrom *et al.*, 2005). Sin embargo, en pacientes con enfermedades cardíacas y/o respiratorias crónicas y diagnóstico positivo de virus de la gripe, oseltamivir no modificaba las complicaciones del tracto respiratorio inferior.

En un estudio se compararon los efectos de dos dosis de oseltamivir (75 y 150 mg/12 horas) en 629 pacientes con fiebre (38° C), un síntoma respiratorio y otro constitucional (Treanor *et al.*, 2000). Ambas dosis reducían por igual la duración y gravedad de la enfermedad, volviendo a su actividad normal 2-3 días antes que los tratados con placebo, pero la dosis más alta era más efectiva para prevenir las complicaciones del tracto respiratorio inferior (bronquitis, neumonía), sin que se observaran diferencias en la incidencia de reacciones adversas.

El estudio IMPACT (*Immediate possibility access treatment*) analizó la relación entre el comienzo del tratamiento y la duración de la enfermedad en 1.426 pacientes de entre doce y setenta años de edad (Aoki *et al.*, 2003). Cuando el tratamiento se empezó en las primeras 12 horas del comienzo de los síntomas, la enfermedad se acortaba en más de tres días con respecto a los pacientes tratados al cabo de 48 horas. La duración de la fiebre y la gravedad de los síntomas también guardaban relación con el momento en que se iniciaba el tratamiento. Estos hallazgos confirmaban que el beneficio producido por los inhibidores de la NA era tanto mayor cuanto más precozmente se iniciase el tratamiento.

También se evaluó la efectividad de oseltamivir en un estudio doble ciego controlado frente a placebo, realizado en pacientes pediátricos (entre 1-12 años) con fiebre (37,8° C) y un síntoma respiratorio (tos o coriza) e infección confirmada en el laboratorio por influenza A (65%) o B (33%) (Whitley *et al.*, 2001). El objetivo primario del estudio era el tiempo libre de enfermedad, que incluía cuatro criterios: alivio de tos, alivio de la coriza, desaparición de la fiebre y opinión de los padres de vuelta a la salud y actividad normal. La administración de una suspensión oral de oseltamivir (2 mg/kg dos veces al día), administrado en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas durante diez días, reducía el tiempo de enfermedad en 36 horas con respecto a placebo

(26%: 101 horas vs 137 horas) y la incidencia de influenza confirmada en el laboratorio (del 17% hasta un 3%). Además, oseltamivir reducía la incidencia de otitis media aguda (44%) y la prescripción de antibióticos (25%) en la población infantil.

Se han realizado tres estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes ≥ 65 años de edad, de los que casi el 95% estaban infectados con influenza A. Oseltamivir, 75 mg/12 horas, durante cinco días no modificaba la duración de la enfermedad, pero reducía en un día la duración total de la fiebre y la incidencia de complicaciones del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis), que precisaban tratamiento con antibióticos (19 vs 12%, $P = 0,01$). Un estudio canadiense demostró que los residentes ancianos tratados en las primeras 48 horas con oseltamivir recibían menos tratamientos con antibióticos y presentaban menos hospitalizaciones y una mayor supervivencia (Bowles *et al.*, 2000). En estudios animales se ha observado que existe un cierto sinergismo entre la infección por virus influenza A y por *Streptococcus pneumoniae*, lo que podría explicar porqué los inhibidores de NA podrían reducir la incidencia de pneumonías bacterianas secundarias (McCullers, 2005).

2. *Profilaxis*. Se han realizado dos estudios de profilaxis estacional en pacientes adultos sanos (Hayden *et al.*, 1999; 2004; Peters *et al.*, 2001) y uno de prevención pos-exposición en el hogar (Hayden *et al.*, 2004; Welliver *et al.*, 2001). El parámetro principal de estos estudios era la incidencia de influenza clínica, definida por fiebre $\geq 37,2^\circ$ C, un síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta, congestión nasal), un síntoma constitucional (dolor de garganta) y, al menos, uno sistémico (mialgia, escalofríos/sudoración, malestar) en las 24 horas previas y el aislamiento positivo del virus o un aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos virales. En adultos sanos no vacunados, oseltamivir (75 mg/día durante seis semanas) durante una epidemia de gripe en la comunidad, disminuía la incidencia de la enfermedad en un 76% (1,2% vs 4,8% en el grupo placebo, $P = 0,0006$) y la carga viral. La reducción alcanzaba el 92% en pacientes que habitan en residencias geriátricas (4,4% vs 0,4%), de los que el 80% estaba vacunado, un 14% presentaba problemas obstructivos crónicos de vías aéreas, y un 43% patología cardiaca asociada (Peters *et al.*, 2001; Welliver *et al.*, 2001). En estos estudios, oseltamivir no impedía la infección ni el desarrollo de la respuesta inmunológica, sino que

impedía la liberación y difusión de las partículas virales atenuando la sintomatología de la infección gripal.

En estudios de prevención pos-exposición, la administración de oseltamivir (75 mg/día durante siete días) en las primeras 48 horas reducía la incidencia de enfermedad gripal en un 92%. En otro estudio pos-exposición en medio familiar, la administración de oseltamivir durante diez días reducía la incidencia de gripe clínica confirmada en el laboratorio en un 60%, tanto en la población adulta como en la infantil (Hayden *et al.*, 2004).

Características farmacocinéticas

1. *Zanamivir*. Presenta una pobre biodisponibilidad oral (1-5%), por lo que se administra en forma de polvo seco por inhalación. Por esta vía, un 10-20% de la dosis administrada alcanza el árbol traqueobronquial y los pulmones y el resto (80-90%) queda depositado en la orofaringe, desde donde pasa al tracto gastrointestinal y se elimina por heces (Moscona, 2005a; Schmidt, 2004). Tras inhalación oral se alcanzan concentraciones en el tracto respiratorio hasta 1.000 veces superiores a la IC_{50} para inhibir la NA; es importante el que estas altas concentraciones se alcanzan en pocos segundos y persisten, al menos 12 horas después de la dosificación, dos características muy interesantes para evitar la aparición de resistencias virales. *Zanamivir* se une en < 10% a proteínas plasmáticas, presenta una pobre distribución ($V_d = 16$ L), una semivida de 2,5-5 horas y el 90% de la dosis administrada se excreta sin biotransformar por vía renal (aclaramiento renal = 2,5-10,9 L/h) (Cass *et al.*, 1999a y b). La eliminación renal del fármaco se completa en 24 horas. Estas características farmacocinéticas explican porqué no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o en ancianos con función renal preservada. Sin embargo, la semivida del fármaco aumenta según disminuye la función renal, pudiendo alcanzar 18,5 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

2. *Oseltamivir*. Por vía oral se absorbe muy bien, siendo biotransformado por esterasas hepáticas, que lo convierten en oseltamivir carboxilato (Ro 64-0802), que es la forma activa del fármaco (Moscona, 2005a; Oxford, 2004; He *et al.*, 1999; Dutkowski *et al.*, 2003). De

hecho, el 75% del fármaco administrado alcanza la circulación sistémica en forma de metabolito. La absorción no se modifica por alimentos o alteraciones del pH gástrico, como las producidas por antiácidos, anti-histamínicos H₂ o inhibidores de la bomba de protones. El oseltamivir carboxilato apenas si se une a proteínas plasmáticas (3%) y tisulares (V_d = 23-26 L), presenta una semivida de 6-10 horas y se elimina por vía renal (aclaramiento renal = 18,8 L/h) a través de procesos de filtración glomerular y de secreción tubular activa utilizando una vía de transporte aniónico. El oseltamivir no biotransformado se une en un 42% a proteínas plasmáticas, se elimina en un 80% por vía renal utilizando las mismas vías de excreción que el carboxilato de oseltamivir y un 20% por heces, siendo su semivida de 1-3 horas. Por tanto, es la semivida del oseltamivir carboxilato la que permite administrar oseltamivir cada 12 horas. Oseltamivir y oseltamivir carboxilato se distribuyen bien en los tejidos diana de la infección gripal (tráquea, pulmones, fosas nasales y oído medio), alcanzando a estos niveles concentraciones suficientes para inhibir la replicación viral (Dutkowski *et al.*, 2003). No hay diferencias farmacocinéticas dependientes del sexo o de la raza, aunque los pacientes pediátricos (< 16 años) eliminan el fármaco y su metabolito más rápidamente que los adultos.

Oseltamivir y carboxilato de oseltamivir no son sustratos ni inhiben el sistema citocromo P450 hepático, por lo que presentan mínimas interacciones medicamentosas. Las concentraciones plasmáticas máximas del carboxilato de oseltamivir son un 25-30% mayores en ancianos que en adultos jóvenes, pero la semivida del fármaco es similar en ambas poblaciones, por lo que en ellos no es necesario reajustar la dosis. Los niveles plasmáticos y la semivida de oseltamivir y su metabolito activo aumentan 2-3 veces en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se recomienda reducir la dosis en función de su aclaramiento de creatinina.

Reacciones adversas

1. *Zanamivir*. Es un fármaco bien tolerado y las reacciones adversas comunicadas son muchas veces superponibles a las del cuadro gripal. Así, durante el tratamiento aparecen reacciones adversas respiratorias (síntomas nasales y faríngeos, tos, sinusitis, infecciones otorrinolaringológicas, cefaleas, rinitis, sinusitis), centrales (cefaleas, mareos) y gas-

trointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) (Freund *et al.*, 1999). Otras reacciones adversas que aparecen en < 1,5% de los pacientes incluyen: malestar, fatiga, fiebre, dolor abdominal, mialgia, artralgia y urticaria. En niños, las principales reacciones adversas son: tos, dolor y/o picor en la garganta y signos y síntomas nasales. En los estudios de fase 3 realizados en los EEUU y en Europa no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes asignados al grupo placebo (18%) y los tratados con zanamivir inhalado (23%) o con zanamivir por vía intranasal e inhalatoria (25%). En estudios poscomercialización se han descrito algunas reacciones adversas raras que incluyen: alergias, arritmias, edema facial, síncope y urticaria (Moscona, 2005a). En algunos pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, zanamivir induce y/o exagera el broncoespasmo y reduce la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 seg- FEV_1 y velocidad del flujo espiratorio máximo), por lo que en ellos se administrará con precaución. Si se decidiera administrarles zanamivir, se deberá monitorizar la función respiratoria y el paciente deberá disponer a su alcance de broncodilatadores de acción rápida, debiendo suprimir el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico si observa dificultad para respirar.

Zanamivir no es sustrato ni modifica la actividad del citocromo P450 (isoenzimas CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1 y 3A4), por lo que es de esperar que no presente importantes interacciones farmacocinéticas con otros fármacos (Daniel *et al.*, 1999).

2. *Oseltamivir*. Produce reacciones adversas digestivas (náuseas, vómitos), centrales (insomnio, vértigo, cefaleas) y tos en el 10% de los pacientes, sin que sea necesario suspender el tratamiento; la incidencia de reacciones adversas digestivas disminuye cuando el fármaco se toma con los alimentos y en pacientes geriátricos (Oxford, 2004; Dutkowski *et al.*, 2003). En niños, las principales reacciones adversas son: dolor abdominal, epístaxis, trastornos auditivos y conjuntivitis. Tanto en adultos como en niños, las reacciones adversas aparecen en los primeros dos días y, posteriormente, desaparecen espontáneamente. Casi el 50% de los niños menores de seis años incluidos en los ensayos clínicos eran asmáticos, observándose que oseltamivir no ejerce efectos adversos sobre la función pulmonar e incluso que, tras seis días de tratamiento, el valor del FEV1 había aumentado en un 10,8% en el grupo tratado (sólo un 4,7% en el grupo placebo, $P = 0,01$). Más aún, la incidencia de

exacerbación de cuadros asmáticos era menor en el grupo tratado que en el del placebo. Estos resultados indican claramente que oseltamivir no ejerce un efecto adverso sobre la función pulmonar en niños con historia asmática (Dutkowski *et al.*, 2003). En un estudio comparativo con amantadina realizado en pacientes hospitalizados, el porcentaje de abandonos por reacciones adversas era del 16% y 0%, respectivamente (McGeer *et al.*, 2004).

En estudios de farmacovigilancia poscomercialización, que incluyen más de cuatro millones de prescripciones, se han descrito también bronquitis, tos, neumonía, colitis pseudomembranosa, edema orofaríngeo, síncope, dermatitis, rash, eccema, urticaria y, excepcionalmente, reacciones cutáneas graves (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme). Tras la comercialización de oseltamivir en Japón se observaron varios casos de hepatitis y aumento de transaminasas, la mayoría de los cuadros en pacientes con sepsis bacteriana y/o evidencia de hepatitis bacteriana.

Dado que oseltamivir no es sustrato del citocromo P450 o de glucuroniltransferasas, no se espera que altere el metabolismo de otros fármacos que se biotransforman a través de estas vías metabólicas. No se han descrito interacciones entre oseltamivir y cimetidina (inhibidor del citocromo P450 y competidor de la secreción tubular renal de fármacos), amoxicilina y paracetamol. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución oseltamivir en pacientes tratados con metotrexato o clopropamida, fármacos que utilizan las mismas vías de eliminación renal y presentan un estrecho margen terapéutico.

Contraindicaciones

Zanamivir y oseltamivir están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad previa al fármaco. No producen efectos carcinogénicos o mutagénicos y no modifican la fertilidad, la actividad reproductora o el desarrollo embriológico temprano en ratas, incluso tras la administración de dosis muy superiores a las utilizadas en clínica (Freund *et al.*, 1999). Dado que no disponemos de datos de seguridad en mujeres embarazadas (categoría C), sólo se recomienda la administración de inhibidores de la NA en la embarazada y/o en la mujer durante el periodo

de lactancia si el beneficio potencial para la madre justifica el posible riesgo para el feto o el lactante.

Resistencias

En más de 4.000 pacientes, la incidencia de resistencias a oseltamivir era muy baja, no superando el 0,4% en los mayores de trece años tratados con el fármaco (Ward *et al.*, 2005; McKimm-Breschkin, 2000; McKimm-Breschkin *et al.*, 2003). Sin embargo, estas cifras parecen aumentar en la población infantil hasta un 4% (Whitley *et al.*, 2001) y, en un reciente estudio realizado en Japón, hasta un 18% de las cepas H3N2 eran resistentes a oseltamivir (Kiso *et al.*, 2004). Sin embargo, este hallazgo parece deberse a que en este estudio se utilizaron dosis inferiores a las recomendadas en Europa y USA. Sin embargo, si este hallazgo se confirma, estaríamos ante un grave problema, ya que los niños juegan un importante papel en la difusión de la influenza en la comunidad. Muy recientemente, se ha comunicado el aislamiento de una cepa humana H5N1 con resistencia al oseltamivir tras tratamiento profiláctico y terapéutico con este fármaco (Le *et al.*, 2005).

Se han descrito dos mecanismos de resistencia frente a los inhibidores de la NA (McKimm-Breschkin, 2000; Gubareva *et al.*, 2000): 1) mutaciones en el gen de la HA, que pueden reducir la dependencia del virus a la actividad destructora de la NA para la replicación, lo que disminuye su sensibilidad a sus inhibidores. 2) Mutaciones en la NA, que reducen la actividad y la estabilidad de la enzima y la afinidad del fármaco por la NA. Las mutaciones localizadas en la zona catalítica de la NA2 (E119V, R152K, R292K) del virus influenza A reducen la actividad enzimática y la termoestabilidad y producen resistencia cruzada entre zanamivir, oseltamivir carboxilato y RWJ-270201. La mutación H274Y en NA1 detectada en pacientes infectados con virus influenza A humano H1N1 tratados con oseltamivir produce resistencia a este fármaco, pero no es cruzada con zanamivir o peramivir (Moscona, 2005; Ward *et al.*, 2005); esta variante ha sido aislada también en pacientes con influenza A (H5N1) tratados con el fármaco (World Health Organization, 1999). El residuo 119 está conservado en todos los virus influenza y estabiliza la estructura de la NA, por lo que mutaciones a este nivel (E119G/A/D) reducen la actividad enzimática y dan lugar a cepas resistentes a osel-

tamivir carboxilato (Gubareva *et al.*, 2001). También se han descrito mutaciones en la NA del virus influenza A (T198I, R152K) con una reducida susceptibilidad a zanamivir (hasta 1.000 veces). Se han identificado mutaciones en la NA9 del virus influenza A aviar (E119V, R292K y R305Q) y en la HA del virus influenza A aviar H3N2 (A28T y R124M) y en la cepa aviar/humana H1N9 (H154Q). También se han descrito cepas de influenza A H5N1 de la epidemia de 2004 que requieren dosis más altas y tratamiento más prolongado (ocho días) de oseltamivir (Yen *et al.*, 2005).

Desconocemos la incidencia de estas mutaciones en la población tratada con inhibidores de NA y el riesgo de resistencias cruzadas durante el uso clínico de estos fármacos. Algunos estudios indican que la mayoría de las cepas gripales con resistencia a los inhibidores de la NA muestran menor virulencia y menor capacidad de transmisión en modelos animales (Ward *et al.*, 2005; Yen *et al.*, 2005; Carr *et al.*, 2002; Ives *et al.*, 2002; Wagner *et al.*, 2002; Herlocher *et al.*, 2004; Moscona, 2005b). Hasta la fecha, parece que no hay transmisión de virus resistentes a estos fármacos en la población, pero esta situación podría cambiar en el futuro. Sin embargo, se ha demostrado que las cepas resistentes en niños se transmiten con facilidad a hurones (Herlocher *et al.*, 2004). Para analizar esta posibilidad, en la actualidad, la Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network dependiente de la OMS monitoriza la emergencia de resistencias virales y su posible transmisión persona-persona.

Ventajas y desventajas de los inhibidores de la NA

Cuando se administran en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas de la infección por *influenza A* y *B*, los inhibidores de la NA reducen en un día la duración de los síntomas de la gripe no complicada. A diferencia de los adamantanos, los inhibidores de la NA son activos en la profilaxis y tratamiento de las infecciones por los virus influenza tipo A y B y las resistencias aparecen en menos del 1% de los pacientes adultos tratados. Zanamivir debe administrarse por inhalación, lo que dificulta su aplicación clínica masiva frente a un posible brote de gripe aviar, pero facilita la localización del fármaco en el tracto respiratorio superior. Dado que la infección con H5N1 puede ser diseminada y producirse la replicación viral en el tracto respiratorio inferior y en áreas

extrapulmonares, el tratamiento combinado de zanamivir inhalado y de oseltamivir por vía oral permitiría abordar todas estas localizaciones.

Dosificación

Tratamiento. Debe iniciarse lo antes posible, en las primeras 36-48 horas tras la aparición de los síntomas. Zanimivir se dispensa en forma de polvo, que se autoadministra por vía inhalatoria utilizando un dispositivo plástico (Diskhaler) incluido con la medicación. El inhalador (Diskhaler) se carga con un rotadisk que contiene el polvo para la inhalación dispuesto en alvéolos individuales. Estos alvéolos se perforan cuando se utiliza el inhalador y, con una inhalación profunda, el polvo pasa a través de la boquilla hacia el tracto respiratorio. Por tanto, es necesario instruir al paciente en la forma de administrarse el fármaco, particularmente si se trata de niños menores de seis años o ancianos; de hecho, esta forma de administración limita el uso de zanimivir en ambas poblaciones. La dosis recomendada en el tratamiento de la infección gripal en pacientes \geq siete años es de dos inhalaciones (dos alvéolos de 5 mg) cada 12 horas (las dos primeras dosis pueden administrarse con un intervalo de dos horas) durante unos cinco días. Esta pauta de dosificación se mantiene en pacientes con insuficiencia renal, aunque no disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática.

Oseltamivir se dispensa en forma de cápsulas y en una formulación magistral [19,7 mg/ml de oseltamivir fosfato (equivalente a 15 mg/ml de oseltamivir base), benzoato sódico (1 mg/ml) y agua] estable durante tres semanas a 25° C. La dosis recomendada de oseltamivir para el tratamiento de la influenza A en pacientes mayores de doce años es de 75 mg cada 12 horas durante cinco días. En niños se prefiere utilizar una suspensión oral del fármaco. En niños mayores de un año, la dosis ajustada al peso recomendada es de 30 mg/12 horas para los que pesen < 15 kg, 45 mg/12 horas en los que pesen entre 15 y 23 kg, 60 mg/12 horas si pesan entre 23 y 40 kg y 75 mg/12 horas si pesan más de 40 kg (Oxford, 2004). Se recomienda reducir la dosis a 75 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Desconocemos la seguridad y eficacia del fármaco en niños < 1 año y en pacientes con un menor aclaramiento de creatinina o con insuficiencia hepática. No se recomienda administrar el fármaco en pacientes con un

aclaramiento de creatinina < 10 ml/min o sometidos a diálisis. La duración del tratamiento debe de ser de seis semanas en la profilaxis estacional y de 7-10 días en la profilaxis pos-exposición.

Se ha ensayado la administración de dosis más elevadas de oseltamivir (150 mg/dos veces/día) que parecen reducir con mayor rapidez e intensidad la carga viral en las secreciones respiratorias y, además, acortan el tiempo de la sintomatología gripal (World Health Organization, 1999; Treanor *et al.*, 2000). Es posible que estas dosis deban administrarse en pacientes con enfermedad respiratoria grave y, muy especialmente, en aquéllos que presenten diarrea (dificulta la absorción del fármaco) y en pacientes inmunodeprimidos (incluyendo los niños más pequeños y los mayores de ochenta años) que presentan cargas virales más elevadas. En estos casos debería prolongarse el período de tratamiento hasta las dos semanas, dado que en los pacientes infectados por la gripe aviar H5N1 se ha observado que la inmunidad humoral es más lenta que en los infectados por cepas humanas (Oxford, 2004; Nicholson *et al.*, 2000; Yuen y Wong, 2005). Sin embargo, desconocemos la dosis y la duración idóneas del tratamiento con ambos inhibidores de la NA en una situación de pandemia (World Health Organization, 1999).

Profilaxis. El fármaco a utilizar es el oseltamivir. Desconocemos la pauta de tratamiento en niños < 12 años de edad. En pacientes mayores de doce años, la dosis recomendada para prevenir la enfermedad tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg/día durante 10 días, iniciando el tratamiento lo antes posible y siempre en las primeras 48 horas. En presencia de una epidemia de gripe en la comunidad, la dosis es de 75 mg/día durante seis semanas. En las personas con un elevado riesgo de infección o con contacto íntimo con personas o animales infectados (personal sanitario y veterinarios) la profilaxis debería mantenerse durante todo el tiempo que dure el brote pandémico o la situación de riesgo de contagio. Asimismo, debería aplicarse profilaxis a todas las personas que hayan estado en contacto íntimo con un caso confirmado (World Health Organization, 1999; Oxford, 2004; McCullers, 2005; Gani *et al.*, 2005). En pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-35 ml/min, la dosis recomendada es de 75 mg cada 48 horas o 30 mg/día de la suspensión oral. No se recomienda administrar el fármaco en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior o sometidos a diálisis.

CONCLUSIONES

Los fármacos antivirales han recibido una gran atención en fechas recientes ante la amenaza de una pandemia producida por el virus influenza aviar H5N1. En la actualidad disponemos de dos familias de fármacos antigripales: los inhibidores de la NA y los adamantanos. Dado que el virus H5N1 es resistente a los adamantanos, los inhibidores de la NA representan, en el momento actual, la principal estrategia para el tratamiento de una posible pandemia gripal aviar. Oseltamivir es el único fármaco aprobado en la profilaxis y tratamiento del virus influenza A, presenta un buen margen de seguridad y reduce las complicaciones respiratorias en los pacientes gripales; todo ello, unido a su cómoda administración y amplia distribución tisular, le convierten en el fármaco de elección para controlar las epidemias en pacientes de alto riesgo: mayores de sesenta y cinco años, niños de 1-2 años de edad (ningún antiviral está indicado en niños < 1 año), hospitalizados, con enfermedades crónicas (cardíacas o pulmonares, diabetes) o en embarazadas. Sin embargo, la virulencia del virus H5N1 es mucho más elevada que la de otras cepas humanas epidémicas conocidas, lo que unido a la incapacidad de los inhibidores de la NA para prevenir la infección y suprimir la excreción nasal viral plantea serias dudas acerca de su efectividad para suprimir la propagación viral ante una hipotética pandemia gripal, aunque sí podrían reducir los síntomas y complicaciones. A ello debemos añadir que los inhibidores de la NA están indicados en el tratamiento de los pacientes con infección confirmada por virus *influenza A* y *B* con síntomas típicos de gripe, siempre y cuando se administren en las primeras 48 horas de la enfermedad, pero que desconocemos cuál sería la mejor pauta de tratamiento (dosis y duración del mismo) y la incidencia real de aparición de resistencias en presencia de una pandemia gripal. Por tanto, los inhibidores de la NA deberán ser considerados una estrategia terapéutica que deberá ser utilizada en combinación con otras medidas de salud pública (vacunación, barreras higiénicas, higiene) en la prevención y tratamiento de una posible pandemia gripal.

BIBLIOGRAFÍA

- AIR, G. M. y LAVER, W. G. (1989): The neuraminidase of influenza virus. *Air Proteins*. **6**: 341-356.

- AOKI, F. Y.; MACLEOD, M. D.; PAGGIARO, P.; CAREWICZ, O.; EL SAWY, A.; WAT, C., *et al.*, IMPACT STUDY GROUP (2003): Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**: 123-129.
- BOIVIN, G.; GOYETTE, N.; HARDY, I.; AOKI, F.; WAGNER, A. y TROTTIER, S. (2000): Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J. Infect. Dis.* **181**: 1471-1474.
- BOWLES, S. K.; LEE, W.; SIMOR, A. E.; VEARNCOMBE, M.; LOEB, M.; TAMBLYN, S., *et al.*, and THE OSELTAMIVIR COMPASSIONATE USE PROGRAM GROUP (2000): Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**: 608-616.
- BRADY, M. T.; SEARS, S. D.; PACINI, D. L.; SAMORODIN, R.; DEPAMPHILIS, J.; OAKES, M., *et al.* (1990): Safety and prophylactic efficacy of low-dose rimantadine in adults during an influenza A epidemic. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**: 1633-1636.
- CARR, J.; IVES, J.; KELLY, L.; LAMBKIN, R.; OXFORD, J.; MENDEL, D., *et al.* (2002): Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties *in vitro* and is compromised for infectivity and replicative ability *in vivo*. *Antiviral Res.* **54**: 79-88.
- CASS, L.; BROWN, J.; CASS, L.; PICKFORD, M.; FAYIUKA, S.; NEWMAN, S., *et al.* (1999a): Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* **36** (Suppl 1): 21-31.
- CASS, L.; EFTHYMIPOULOS, C. y BYE, A. (1999b): Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* **36** (Suppl 1): 1-11.
- COOPER, N. J.; SUTTON, A. J.; ABRAMS, K. R.; WAILOO, A.; TURNER, D. y NICHOLSON, K. G. (2003): Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* **326**: 1235-1240.
- COX, N. J. y SUBBARAO, K. (1999): Influenza. *Lancet.* **354**: 1277-1282.
- DANIEL, M. J.; BARNETT, J. M. y PEARSON, B. A. (1999): The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin. Pharmacokinet.* **36** (Suppl 1): 41-50.
- DOLIN, R.; REICHMAN, R. C.; MADOREM, H. P.; MAYNARD, R.; LINTON, P. N. y WEBBER-JONES, J. (1982): A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N. Engl. J. Med.* **307**: 580-584.
- DUTKOWSKI, R.; THAKRAR, B.; FROELICH, E.; SUTER, P.; OO, C. y WARD, P. (2003): Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Safety* **26**: 787-801.
- FREUND, B.; GRAVENSTAIN, S.; ELLIOT, M. y MILLER, J. (1999): Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Safety.* **21**: 267-281.
- GANI, R.; HUGHES, H.; FLEMING, D.; GRIFFIN, T.; MEDLOCK, J. y LEACH, S. (2005): Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg. Infect. Dis.* **11**: 1355-1362.
- GOTO, H.; WELLS, K.; TAKADA, A. y KAWAOKA, Y. (2001): Plasminogen-binding activity of neuraminidase determines the pathogenicity of influenza A virus. *J. Virol.* **75**: 9297-9301.

- GOVORKOVA, E.; LENEVA, I. A.; GOLOUBEVA, O. G.; BUSH, K. y WEBSTER, R. G. (2001): Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir and oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian influenza viruses. *Antimicrob. Agent. Chemother.* **45**: 2723-2732.
- GUBAREVA, L. V.; KAISER, L. y HAYDEN, F. G. (2000): Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet.* **355**: 827-835.
- GUBAREVA, L. V.; WEBSTER, R. G. y HAYDEN, F. G. (2001): Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**: 3403-3408.
- HAYDEN, F. G. y HAY, A. J. (1992): Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **176**: 119-130.
- HAYDEN, F. G. y MONTO, A. S. (1986): Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* **29**: 339-341.
- HAYDEN, F. G.; ATMAR, R. L.; SCHILLING, M.; JOHNSON, C.; PORETZ, D.; PAAR, D., *et al.*, for THE OSELTAMIVIR STUDY GROUP (1999): Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N. Engl. J. Med.* **341**: 1336-1343.
- HAYDEN, F. G.; BELSCE, R.; VILLANUEVA, C.; LANNO, R.; HUGHES, C.; SMALL, I., *et al.* (2004): Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J. Infect. Dis.* **189**: 440-449.
- HAYDEN, F. G.; GUBAREVA, L. V.; MONTO, A. S.; KLEIN, T. C.; ELLIOTT, M. J.; HAMMOND, J. M. *et al.*, for THE ZANAMIVIR FAMILY STUDY GROUP (2000): Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N. Engl. J. Med.* **343**: 1282-1289.
- HAYDEN, F. G.; GWALTNEY, J. M. JR.; VAN DE CASTLE, R. L.; ADAMS, K. F. y GIORDANI, B. (1981): Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* **19**: 226-233.
- HAYDEN, F. G.; OSTERHAUS, A. D.; TREANOR, J. J.; FLEMING, D. M.; AOKI, F. Y.; NICHOLSON, K. G., *et al.*, for THE GG167 INFLUENZA STUDY GROUP (1997): Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N. Engl. J. Med.* **337**: 874-880.
- HE, G.; MASSARELLA, J. y WARD, P. (1999): Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin. Pharmacokinet.* **37**: 471-484.
- HEDRICK, J. A.; BARZILAI, BEHRE, U.; HENDERSON, F.; HAMMOND, J.; REILLY, L., *et al.* (2000): Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**: 410-417.
- HERLOCHER, M. L.; TRUSCON, R.; ELIAS, S.; YEN, H. L.; ROBERTS, N. A.; OHMIT, S. E. y MONTO, A. S. (2004): Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J. Infect. Dis.* **190**: 1627-1630.

- HILLEMAN, M. R. (2002): Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. **20**: 3068-3087.
- IVES, J.; CARR, J.; MENDEL, D.; TAI, C. Y.; LAMBKIN, R.; KELL, Y. L., *et al.* (2002): The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Res.* **55**: 307-317.
- JEFFERSON, T.; DEMICHELI, V.; RIVETTI, D.; JONES, M.; DI PIETRANTONI, C. y RIVETTI, A. (2006): Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*. **367**: 303-313.
- JOHNSON, N. P. y MUELLER, J. (2002): Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull. Hist. Med.* **76**: 105-115.
- KAISER, L.; HENRY, D.; FLACK, N. P.; KEENE, O. y HAYDEN, F. G. (2000): Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin. Infect. Dis.* **30**: 587-589.
- KAISER, L.; WAT, C.; MILLS, T.; MAHONEY, P.; WARD, P. y HAYDEN, F. (2003): Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch. Intern. Med.* **163**: 1667-1672.
- KASHIWAGI, S.; KUDOH, S.; WATANABE, A. y YOSHIMURA, I. (2000): Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial. *Kansenshogaku Zasshi*. **74**: 1044-1061.
- KAYE, D. y PRINGLE, C. R. (2005): Avian influenza viruses and their implication for human health. *Clin. Infect. Dis.* **40**: 108-112.
- KIM, C. U.; LEW, W.; WILLIAMS, M. A.; LIU, H.; ZHANG, L.; SWAMINATHAN, S., *et al.* (1997): Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J. Am. Chem. Soc.* **119**: 681-690.
- KISO, M.; MITAMURA, K.; SAKAI-TAGAWA, Y.; SHIRAISHI, K.; KAWAKAMI, C.; KIMURA, K., *et al.* (2004): Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. **364**: 759-765.
- LE, Q.; KISO, M.; SOMEYA, K.; SAKAI, Y. T.; NGUYEN, T. H.; NGUYEN, K. H., *et al.* (2005): Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*. **437**: 1108.
- LENEVA, I A.; ROBERTS, N.; GOVORKOVA, E. A.; GOLOUBEVA, O. G., WEBSTER, R. G. (2000): The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res.* **48**: 101-115.
- LEWIS, D. B. (2006): Avian flu to human influenza. *Annu. Rev. Med.* **57**: 139-154.
- LI, K. S.; GUAN, Y.; WANG, J.; SMITH, G. J. D.; XU, K. M.; DUAN, L., *et al.* (2004): Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*. **430**: 209-213.

- LI, L.; CAI, B.; WANG, M. y ZHU, Y. (2003): A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China. *Chin Med. J. (Engl)*. **116**: 44-48.
- LIPATOV, A. S.; GOVORKOVA, E. A.; WEBBY, R. J.; OZAKI, H.; PEIRIS, M.; GUAN, Y., *et al.* (2004): Influenza: emergence and control. *J. Virol*. **78**: 8951-8959.
- MAKELA, M. J.; PAUKSENS, K.; ROSTILA, T.; FLEMING, D. M.; MAN, C. Y.; KEENE, O. N., *et al.* (2000): Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J. Infect*. **40**: 42-48.
- MATROSOVICH, M. N.; MATROSOVICH, T. Y.; GRAY, T.; ROBERTS, N. A. y KLENK, H. D. (2004): Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **101**: 4620-4624.
- MATSUMOTO, K.; OGAWA, N.; NEROME, K.; NUMAZAKI, Y.; KAWAKAMI, Y.; SHIRATO, K., *et al.* (1999): Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. *Antivir. Ther.* **4**: 61-68.
- MCCULLERS, J. A. (2005): Antiviral therapy of influenza. *Expert Opin. Investig. Drugs*. **14**: 305-312.
- MCGEER, A. J.; LEE, W.; LOEB, M.; SIMOR, A. E.; MCARTHUR, M.; GREEN, K., *et al.* (2004): Adverse effects of amantadine and oseltamivir used during respiratory outbreaks in a center for developmentally disabled adults. *Infect Control Hosp. Epidemiol*. **25**: 955-961.
- MCKIMM-BRESCHKIN, J.; TRIVEDI, T.; HAMPSON, A.; HAY, A.; KLIMOV, M.; TASHIRO, M., *et al.* (2003): Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob. Agents Chemother*. **47**: 2264-2272.
- MCKIMM-BRESCHKIN, J. L. (2000): Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors-a review. *Antiviral. Res*. **47**: 1-17.
- MENDEL, D. B.; WEBSTER, R. G. y ROBERTS, N. A. (1999): Inhibition of avian influenza neuraminidases by GS4071 (Ro 64-0802) *in vivo*. *Roche Research Report W-143039*.
- MILLET, V. M.; DREISBACH, M. y BRYSON, Y. J. (1982): Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorpheniramine. *Antimicrob. Agents Chemother*. **21**: 1-4.
- MONTO, A. S.; FLEMING, D. M.; HENRY, D.; DE GROOT, R.; MAKELA, M. J.; KLEIN, T., *et al.* (1999): Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J. Infect. Dis*. **180**: 254-261.
- MONTO, A. S.; PICHICHERO, M. E.; BLANCKENBERG, S. J.; RUUSKANEN, O.; COOPER, C.; FLEMING, D. M., *et al.* (2002): Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J. Infect. Dis*. **186**: 1582-1588.

- MONTO, A. S.; ROBINSON, D. P.; HERLOCHER, M. L.; HINSON, J. M. JR.; ELLIOTT, M. J. y CRISP, A. (1999): Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* **282**: 31-35.
- MOSCONA, A. (2005a): Neuraminidase inhibitors for influenza. *N. Engl. J. Med.* **353**: 1363-1373.
- (2005b): Oseltamivir-resistant influenza? *Lancet.* **364**: 733-734.
- MURPHY, K. R.; EIVINDSON, A. y PAUKSENS, K. (2000): Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin. Drugs. Investig.* **20**: 337-349.
- NICHOLSON, K. G.; AOKI, F. Y.; OSTERHAUS, A. D.; TROTTIER, S.; CAREWICZ, O.; MERCIER, C. H., *et al.* (2000): Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet.* **355**: 1845-1850.
- NORDSTROM, B. L.; SUNG, I.; SUTER, P. y SZNEKE, P. (2005): Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr. Med. Res. Opin.* **21**: 761-768.
- OXFORD, J. (2004): Oseltamvir. *Drugs in Context.* **1**: 313-356.
- PALESE, P. (2004): Influenza: old and new threats. *Nat. Med.* **10**: S82-S87.
- PALESE, P. y COMPANS, R. W. (1976): Inhibition of influenza virus replication in tissue culture by 2-deoxy-2,3-dehydro-N-trifluoroacetyl-neuraminic acid (FANA): mechanisms of action. *J. Gen. Virol.* **33**: 159-163.
- PETERS, P. H. JR.; GRAVENSTEIN, S.; NORWOOD, P.; DE BOCK, P., VAN COUTER, A.; GIBBENS, M., *et al.* (2001): Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J. Am. Geriatr. Soc.* **49**: 1025-1031.
- PINTO, L. H.; HOLSINGER, L. J. y LAMB, R. A. (1992): Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell.* **69**: 517-528.
- PUHAKKA, T.; LEHTI, H.; VAINIONPAA, R.; JORMANAINEN, Y.; PULKKINEN, M.; SHARP, S., *et al.* (2003): Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza. *Scand. J. Infect. Dis.* **35**: 52-58.
- RABINOVICH, S.; BALDINI, J. T. y BANNISTER, R. (1969): Treatment of influenza: the therapeutic efficacy of rimantadine HCl in a naturally occurring influenza A2 outbreak. *Am. J. Med. Sci.* **257**: 328-335.
- REINA, J. (2005): Inhibidores de la neuraminidasa y su potencial utilización en la pandemia de gripe aviar. *Med. Clin. (Barc).* **125**: 780-783.
- SCHMIDT, A. C. (2004): Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs.* **64**: 2031-2046.
- SIDWELL, R. W.; HUFFMAN, J. H.; BARNARD, D. L.; BAILEY, K. W.; WONG, M. H.; MORRISON, A., *et al.* (1998): Inhibition of influenza virus infections in mice by GS4104, an orally effective influenza virus neuraminidase inhibitor. *Antiviral Res.* **37**: 107-120.
- SKEHEL, J. J. (1992): Amantadine blocks the channel. *Nature.* **358**: 110-111.

- THE MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialist) Study Group (1998): Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet*. **352**: 1877-1881.
- TREANOR, J. J.; HAYDEN, F. G.; VROOMAN, P. S.; BARBARASH, R.; BETTIS, R.; RIFF, D., *et al.* (2000). Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*. **283**: 1016-1024.
- TURNER, D.; WAILOO, A.; NICHOLSON, K.; COOPER, N.; SUTTON, A. y ABRAMS, K. (2003): Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol. Assess.* **7**: iii-iv, xi-xiii, 1-170.
- VON ITZSTEIN, M.; WU, W. Y.; KOK, G. B.; PEGG, M. S.; DYASON, J. C.; JIN, B., *et al.* (1993): Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*. **363**: 418-423.
- WAGNER, R.; MATROSOVICH, M. y KLENK, H. D. (2002): Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev. Med. Virol.* **12**: 159-166.
- WANG, C.; TAKEUCHI, K.; PINTO, L. H. y LAMB, R. A. (1993): Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block. *J. Virol.* **67**: 5585-5594.
- WARD, P.; SMALL, I.; SMITH, J.; SUTER, P. y DUTKOWSKI, R. (2005): Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J. Antimicrob. Chemother.* **55** (Suppl 1): i5-i21.
- WEBSTER, A.; BOYCE, M.; EDMUNDSON, S. y MILLER, I. (1999): Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* **36** (Suppl 1): 51-58.
- WELLIVER, R.; MONTO, A. S.; CAREWICZ, O.; SCHATTEMAN, E.; HASSMAN, M.; HEDRICK, J., *et al.* (2001): Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. **285**: 748-754.
- WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. G.; REISINGER, K. S.; YOUNG, N.; DUTKOWSKI, R.; IPE, D., *et al.* (2001): Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **20**: 127-133.
- WINTERMEYER, S. M. y NAHATA, M. C. (1995): Rimantadine: a clinical perspective. *Ann. Pharmacother.* **29**: 299-310.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Influenza pandemic plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning. Ginebra, 1999.
- YEN, H. L.; HERLOCHER, L. M.; HOFFMANN, E.; MATROSOVICH, M. N.; MONTO, A. S.; WEBSTER, R. G., *et al.* (2005): Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**: 4075-4084.
- YUEN, K. Y. y WONG, S. S. Y. (2005): Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med. J.* **11**: 189-199.