



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA



COMISIONES DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO DE MURCIA, CARTAGENA Y LORCA

Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca INSALUD.

Vol. 1, N.º 1 / 2000

ZANAMIVIR Y GRIPE

La gripe es una infección aguda de las vías respiratorias causada por el virus de la gripe. Existen 3 subtipos: A, B, y C, divididos en función de las diferencias serológicas de la nucleocápside. Cada subtipo está asociado con distintos patrones epidémicos y de severidad de la enfermedad.

Pacientes de riesgo:

- Edad mayor de 65 años.
- Residentes en geriátricos o en centros de crónicos (cualquier edad).
- Adultos y niños con alteraciones crónicas del sistema cardiovascular.
- Adultos y niños que han estado hospitalizados o han requerido seguimiento médico durante el año precedente por:
 - 1.- Enfermedad metabólica crónica.
 - 2.- Disfunción renal.
 - 3.- Inmunosupresión.
- Niños y adolescentes con tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico (para evitar el síndrome de Reye).

El control de las epidemias gripales se fundamenta en su prevención. Desde finales de los años 40 se dispone de una vacuna de virus inactivos, con una efectividad del 67-92% en adultos y valores algo inferiores en niños y ancianos. Cada año se revisa la composición de la vacuna debido a las variaciones antigénicas de los virus de la gripe.

El Zanamivir, recientemente comercializado en España, es un fármaco indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la gripe. Actúa inhibiendo selectivamente la neuraminidasa (sialidasa) vírica presente en los subtipos A y B de influenza, enzima que facilita

la propagación del virus por el tracto respiratorio. Presenta actividad selectiva frente a la neuraminidasa de los subtipos A y B de virus de la gripe, no mostrando afinidad por la neuraminidasa lisosomal humana. Con ello el fármaco parece dificultar la extensión de la infección a través del tracto respiratorio¹.

INDICACIÓN

Tratamiento de la enfermedad gripal aguda no complicada producida por virus Influenza A ó B, en personas mayores de 12 años con síntomas gripales de menos de 2 días de duración.

EFICACIA CLÍNICA

Se han llevado a cabo diversos estudios en los que se ha evaluado la eficacia y seguridad de zanamivir en el tratamiento y profilaxis de la gripe, tras la inoculación experimental de virus de la gripe en voluntarios sanos, y más recientemente en la infección adquirida de forma natural². De estos estudios, destacamos 2 ensayos clínicos multicéntricos, randomizados, controlados y doble ciego llevados a cabo ambos durante 2 brotes gripales que afectaron a la comunidad.

El primero de ellos se desarrolló en Estados Unidos y Europa. Se incluyeron 417 pacientes (edad media 31 años) con sintomatología gripal de evolución inferior a 48 horas. Se asignaron los pacientes a uno de los 3 grupos de tratamiento: zanamivir intranasal (6,4mg/12h) o placebo. La duración del tratamiento fue de 5 días.

La infección por virus de la gripe A o B fue confirmada en 262 pacientes (63%). En ellos la media de tiempo en conseguir el alivio de los síntomas mayores fue de 4 días en los grupos de zanamivir frente a 5 días en el grupo del placebo (p=0,05).

Zanamivir fue significativamente más efectivo en aquellos pacientes que fueron tratados dentro de las primeras 30 horas tras el inicio de los síntomas y en aquellos que presentaban fiebre > 37,8°C en el momento de entrar en el estudio. En estos pacientes, el tiempo medio de alivio de los síntomas fue de 4 días para los grupos de zanamivir frente a 7 días en el grupo placebo (p=0,01). Así mismo, el tiempo medio de reincorporación a la actividad habitual de los pacientes tratados precozmente con zanamivir fue 1-2 días inferior al tiempo observado en el grupo placebo (p=0,02). No se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado por vía inhalada e intranasal y el grupo tratado pro vía inhalada exclusivamente. Cabe destacar que en este ensayo no se incluyeron paciente de riesgo.

Por otro lado, en un ensayo realizado en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica se incluyeron 455 pacientes (edad media 37 años) con síntomas gripales de evolución inferior a 36 horas. Los pacientes se asignaron a dos grupos de tratamiento: 10mg/12h de zanamivir inhalado o placebo, durante 5 días. La infección por virus de la gripe se documentó en 321 pacientes de alto riesgo. Los resultados obtenidos en este estudio fueron muy similares a los obtenidos en el citado anteriormente. En los pacientes de alto riesgo se observó que el grupo tratado con zanamivir resolvía más rápidamente los síntomas gripales, con una disminución media de 2,5 días (p=0,048) frente al grupo placebo. Se observó también una reducción significativa en la incidencia de sobreinfecciones bacterianas (bronquitis, neumonía y otras infecciones torácicas) en el grupo tratado con zanamivir (14% vs 38%; p=0,025)³.

REACCIONES ADVERSAS

Zanamivir en general es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con su administración afectan al tracto respiratorio superior y gastrointestinal, aunque su incidencia ha sido similar a la observada con placebo. Además, en muchas ocasiones las reacciones adversas atribuibles a zanamivir han sido difíciles de diferenciar de la propia sintomatología gripal. Sin embargo, debe considerarse que el perfil de seguridad de zanamivir en pacientes con factores de riesgo no está bien establecido. Se han comunicado casos de broncoespasmo especialmente en pacientes con asma y EPOC⁴.

RESISTENCIA A ZANAMIVIR

Hasta la fecha, Solamente se ha indentificado resistencia a zanamivir en cepas experimentales de influenzavirus tras repetidos contactos con el fármaco. En los ensayos clínicos no se han documentado resistencias al antivírico. Sin embargo, se ha descrito una cepa de influenzavirus B resistente en un niño inmunodeprimido afectado de neumonía.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de zanamivir para el tratamiento de la influenza A o B es de 10mg dos veces al día, por inhalación oral, durante 5 días. El tratamiento debe empezar lo antes posible dentro de las 48 horas tras el inicio de los síntomas.

Presentación: *RELENZA*[®] polvo para inhalación, presentado en un disco laminar circular (Rotadisk)[®] con 4 alveolos conteniendo cada uno 5mg de zanamivir. La administración se realiza mediante un inhalador de plástico (Diskhaler[®]).

Tienen un precio de 3.895 pesetas y no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

No se necesita modificar la dosis en ancianos ni en alteración hepática o renal. No debe utilizarse en niños < 12 años ni en mujeres embarazadas o lactantes.

No debe utilizarse como profilaxis. En caso de estar recibiendo tratamiento broncodilatador de mantenimiento, este se tomará antes que *RELENZA*[®].

CONCLUSIONES

Los datos disponibles hasta la fecha indican que el tratamiento temprano con zanamivir en pacientes con influenza, se asocia con reducciones significativas en la duración de los síntomas, se acelera el retorno a los niveles normales de actividad y se reduce el consumo de antibióticos para las complicaciones de la gripe. Produce una disminución media de unos 1,5 días en la **duración de los síntomas**, que no es suficiente como para catalogarlo como el agente ideal, para lo cual debería reducir la duración de los síntomas en al menos el 50%.

Los datos disponibles indican que zanamivir es efectivo en el tratamiento de influenza en pacientes que inician el tratamiento dentro de las 48 horas tras el inicio de los síntomas. Estos resultados se han obtenido de estudios con una población predominantemente compuesta por **adultos sanos**, que no es la población en la que el fármaco sería más útil, requiriéndose más estudios en grupos de pacientes más específicos (ancianos, niños, inmunocomprometidos y aquellos con enfermedad pulmonar subyacente). Igualmente sería conveniente cococer con mayor exactitud el papel protector del fármaco frente a las **complicaciones infecciosas asociadas** a la gripe, para lo que deberían diseñarse estudios farmacoeconómicos y de calidad de vida apropiados para confirmar este punto.

Otro aspecto que limita su utilidad en la práctica clínica habitual, es la necesidad de **establecer precozmente el diagnóstico** de la infección por influenzavirus, así como de iniciar el tratamiento dentro de las primeras 30-48 horas tra la aparición de los síntomas. Deberían diseñarse estrategias para lograr el uso más efectivo del zanamivir, particularmente en términos de prescribir el fármaco a los pacientes con mayor necesidad y evitar su uso en pacientes con síntomas clínicos pero sin influenza.

La necesidad de **realizar adecuadamente las inhalaciones** de zanamivir puede dificultar su utilización en algunos grupos de población (pediatría, enfermos respiratorios crónicos, ancianos)⁵. En este sentido el desarrollo de nuevos inhibidores de la neuraminidasa de administración sistémica podría suponer un aumento de la efectividad de estos fármacos (en la actualidad se encuentra en las últimas fases de desarrollo el oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa oral). La vacuna sigue siendo la primera opción terapéutica para prevenir la infección por influenzavirus, así como sus complicaciones asociadas, especialmente en los grupos de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dunn Christopher and Goa Karen. Zanamivir a review of its use in influenza. *Drugs* 1999 Oct; 58 (4): 761-784.
- 2.- Monto A, Robinson P, Hinson J. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA* 1999; 282: 31-35.
- 3.- Company D, Garon M. Zanamivir: ¿Se acabó el pinchazo otoñal?. *El Farmacéutico Hospitales*. 1999; 107:22-29.
- 4.- Ficha técnica de la subdirección general de atención primaria. Ministerio de sanidad y consumo. Enero 2000.
- 5.- Read RC. Treating influenza with zanamivir. *Lancet* 1999; 353: 668-669.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Murcia, cuyo único objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.