

ANTIVIRALES EN LA GRIPE

1. GRIPE

La gripe estacional (influenza A y B) es una infección respiratoria aguda asociada con fiebre, cefalea, dolor muscular y tos. También puede ocasionar complicaciones graves, especialmente en grupos de población más vulnerables. En el último siglo numerosas pandemias, epidemias y periodos de elevada incidencia, especialmente durante el otoño e invierno, han causado una carga global muy alta de mortalidad y morbilidad, lo que hace que la gripe sea una de las enfermedades virales humanas más importantes.

Actualmente se recomienda la vacunación frente a la gripe como el único método eficaz para prevenir la enfermedad y sus complicaciones severas. Los antivirales podrían usarse para prevenir y para disminuir la gravedad de la enfermedad en situaciones específicas.

Con motivo de la reciente aparición de casos de gripe humana de origen aviar en Europa, la utilización de antivirales ha adquirido especial relevancia, a pesar de que ninguno de estos fármacos tiene aprobada esta indicación.


Esta revisión pretende evaluar los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los antivirales y su potencial papel frente a la gripe estacional.

Dada la alarma social que generan las noticias relacionadas con la gripe humana de origen aviar también se recogen las últimas recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la utilización de antivirales y se evalúa su potencial utilidad en caso de producirse una pandemia.

La gripe o influenza es una infección respiratoria aguda causada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*. Se conocen tres serotipos (A, B y C). El virus tipo A tiende a ser más virulento que el tipo B y el tipo C solamente provoca síntomas moderados. En el siglo pasado se han producido tres pandemias causadas por distintos subtipos de virus influenza A⁽¹⁻⁴⁾.

Las pandemias son causadas por un cambio antigénico que produce la aparición de un nuevo subtipo contra el que hay poca inmunidad natural circulante⁽¹⁾.

VIRUS INFLUENZA	
Tipos y subtipos	
Tipos: A,B,C	basados en antígeno nucleoproteína
Subtipos: H 1,2,3 N 1,2	basados en hemaglutinina H neuraminidasa N



Se cree que las pandemias se originan en el sudeste asiático donde los patos (el reservorio animal y el sitio de incubación de cepas nuevas), los cerdos (que se cree son el huésped biológico intermediario o "recipiente de mezcla") y los seres humanos, conviven en muy cercana proximidad. Los cerdos son considerados posibles huéspedes intermedios, debido a que las células del epitelio respiratorio poseen receptores para la hemaglutinina viral aviar y humana^(4,5).

En regiones templadas del hemisferio norte, las epidemias anuales por gripe suelen producirse entre los meses de noviembre y abril.

La gripe cursa de forma asintomática entre 15%-60% de los casos. Alrededor del 10-20% de la población general desarrolla infección por gripe⁽¹⁻⁴⁾, pero los porcentajes varían de un brote a otro. En la época epidémica, el riesgo de infectar-

CONCLUSIONES

- La vacunación antigripal es la medida preventiva de referencia y no debe ser sustituida por la administración de antivirales.
- No se ha evaluado la eficacia de los distintos antivirales, a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en los que la principal medida de resultado fuese la disminución de complicaciones y/o muertes evitadas por gripe.
- Las conclusiones de las revisiones sistemáticas sobre antivirales tampoco apoyan su uso de forma rutinaria ni en profilaxis ni en el tratamiento de la gripe y aconsejan reservarlos para epidemias estacionales serias o pandemias, siempre junto a otras medidas de salud pública.
- En el tratamiento de la gripe, amantadina, zanamivir y oseltamivir, tienen una eficacia escasa y similar, que se cifra en la reducción de los síntomas en aproximadamente un día, si se administran dentro de las primeras 48 horas. También habría que considerar sus efectos adversos y la aparición de resistencias, en caso de utilización.
- Las recomendaciones para el uso de antivirales en una pandemia de gripe humana de origen aviar serán establecidas por el Ministerio de Sanidad dentro de la estrategia global para el manejo del proceso infeccioso.

se por el virus de la gripe entre personas que viven institucionalizadas puede ser superior al 50%⁽¹⁻⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas de la gripe no son específicas y además hay que tener en cuenta que durante una epidemia también se producen infecciones respiratorias por bacterias y otros virus circulantes (coronavirus, rinovirus y adenovirus) que cursan con una sintomatología similar.

En estudios epidemiológicos sólo la cuarta parte de casos diagnosticados clínicamente se confirman mediante pruebas de laboratorio (viroológicas y serológicas). Para la confirmación diagnóstica se requiere el aislamiento del virus o la detección de anticuerpos. Estos métodos son útiles en epidemiología pero no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica⁽¹⁻⁴⁾.

Las principales complicaciones de la gripe se producen en individuos vulnerables; afectan fundamentalmente al tracto respiratorio y pueden agravar otras condiciones crónicas en pacientes muy debilitados. La incidencia de hospitalizaciones se incrementa durante las epidemias de gripe especialmente entre personas de más de 65 años, niños menores de un año y personas con enfermedades crónicas o pacientes inmunocomprometidos o en tratamiento con inmunosupresores. Más del 90% de las muertes se producen en personas de más de 65 años⁽⁶⁾.

1.1. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los esfuerzos para prevenir y tratar la gripe se han sustentado en dos enfoques por separado: las vacunas y los antivirales.

1.1.1 Vacunas

La vacunación frente a la gripe es el único método eficaz para prevenir la enfermedad y sus complicaciones; se asocia con una reducción cercana al 30% de los procesos respiratorios producidos por gripe y de las visitas médicas en todos los grupos de edad, reduce un 80% las hospitalizaciones y un 50% las muertes en grupos de alto riesgo, también reduce los casos de otitis media en niños y disminuye el absentismo laboral en adultos^(1-4,6).

En el año 2005, la Dirección General de Salud Pública y Alimentación, basándose en las recomendaciones elaboradas por el Comité de Expertos Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid, ha ampliado los grupos de edad, recomendando la vacunación frente a la gripe en personas de 60 ó más años. Esta recomendación se fundamenta en los estudios realizados que muestran que en estos grupos de edad existe una alta proporción de personas con factores de riesgo⁽³⁾.

Igualmente, con el fin de introducir progresivamente las nuevas vacunas antigripales mejoradas, en la campaña 2005 se han administrado los tres tipos diferentes de vacunas recomendadas en los siguientes grupos de edad en función de la disponibilidad de dosis y de ficha técnica:

- Vacuna de virus fraccionados: en las personas entre los 15-59 años con factor de riesgo y de 60-74 años con o sin factor de riesgo.
- Vacuna adyuvada virosomal: niños de riesgo entre los 6 meses y 14 años de edad.
- Vacuna adyuvada MF59: personas iguales o mayores de 75 años.

Las autoridades sanitarias recomiendan la vacunación contra la gripe a viajeros con destino a zonas afectadas por la gripe aviar, con la idea de evitar, ante la posibilidad de infección por gripe humana aviar, la confusión entre los dos cuadros y la posible coinfección que podría favorecer un virus recombinado⁽²⁾.

Todas las vacunas antigripales contienen virus inactivados de tres cepas distintas. Las cepas víricas se cultivan en embriones de pollo y se procesan para dar lugar a los diferentes tipos de vacunas.

Se están ensayando nuevos métodos de inmunización y técnicas dirigidas a aumentar la velocidad de síntesis de vacunas en caso de emergencia

1.1.2 Antivirales

En la actualidad existen dos familias de fármacos antivirales, los inhibidores de la proteína M2 (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir). Todos tienen indicación aprobada en el tratamiento y/o profilaxis de las infecciones por el virus de la gripe, aunque no existen ensayos que hayan evaluado como variable primaria de estudio, la eficacia de estos fármacos en términos de reducción de muertes o de complicaciones de la gripe⁽⁶⁾.

La mayoría de los países desarrollados tienen acceso a amantadina, zanamivir y oseltamivir. Todos estos antivirales comparten la propiedad de inhibir in vitro diversas fases de replicación del virus de la influenza⁽¹⁻⁴⁾.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática en la que se ha intentado aclarar la evidencia disponible en cuanto a eficacia, efectividad y seguridad de estos fármacos y su papel frente a la gripe en adultos sanos⁽⁷⁾.

a) Inhibidores de la proteína M2

La amantadina se encuentra comercializada en España desde el año 1967 y está financiada a través

de receta del Sistema Nacional de Salud⁽⁸⁾. La rimantadina no está disponible en nuestro país.

Han demostrado ser fármacos activos frente a los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 del virus de la gripe A humana. Se administrarán por vía oral y a dosis terapéuticas no poseen efecto sobre el virus de la gripe B u otros virus respiratorios^(1,4).

- **Amantadina (Amantadine Level®)**. Es un agente antiviral cuyo mecanismo de acción parece ser la inhibición de la proteína M2, específica del virus gripal A, que impide la liberación del genoma viral en la célula huésped infectada, evitando así la autoproducción y extensión de la infección viral^(4,7,8).

Las indicaciones aprobadas en nuestro país son la profilaxis y el tratamiento sintomático de gripe producida por virus de influenza de tipo A, especialmente en pacientes de alto riesgo, donde la vacunación no esté indicada⁽⁸⁾.

Las dosis recomendadas en profilaxis son de 100 mg dos veces al día para adultos y 100 mg al día para niños de 10 a 15 años, no estando recomendado su empleo en menores de 10 años. Para el tratamiento, se recomiendan iguales dosis que para profilaxis, dejando a criterio médico la duración del mismo⁽⁸⁾.

En cuanto a la eficacia en **profilaxis**^(6,7,9), amantadina previno el 61% (IC 95%: 35-76) de casos de gripe A y el 25% (IC 95%: 13-36) de los casos de síndrome pseudogripal, siempre frente a placebo. No se consiguió efecto en los casos de gripe asintomática (definida sólo por aislamiento o serología del virus), ni se encontró ninguna diferencia en la eficacia entre individuos vacunados y no vacunados.

En el caso de la eficacia en el **tratamiento** de la gripe^(6,7,9), amantadina acortó la duración de la fiebre comparada con placebo en 0,99 días (IC 95%: 0,71-1,26), pero no tuvo ningún efecto en el vertido nasal de los virus de la gripe A (RR 0,93, IC 95%: 0,71-1,21).

Con respecto a la **seguridad**, en los ensayos de eficacia de amantadina frente a placebo en la profilaxis de gripe^(6,7,9), las reacciones adversas que alcanzaron más significación estadística fueron náuseas, insomnio y alucinaciones, así como abandonos debidos a los acontecimientos adversos.

Otros efectos secundarios⁽⁸⁾ son los edemas en piernas y las alteraciones de tipo psíquico; con menor frecuencia pueden aparecer convulsiones, alteraciones visuales, hipotensión ortostática, etc. Todos ellos revierten al suspender el trata-

miento y la mayoría desaparecen a los pocos días de terapia continuada.

Se recomienda administrar con precaución en insuficiencia renal y hepática, así como en pacientes con antecedentes de epilepsia, trastornos psíquicos e insuficiencia cardíaca congestiva. Está contraindicada en embarazo y lactancia.

Sus interacciones más relevantes se dan con los fármacos anticolinérgicos y con los estimulantes del S.N.C.

Uno de los principales inconvenientes del tratamiento con amantadina es la rápida selección de cepas resistentes al virus A a los 2-3 días de iniciado el tratamiento en, aproximadamente, un tercio de los pacientes^(1,4,6,10,11). Recientemente, el Departamento de Salud Americano para el Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas⁽¹¹⁾ ha publicado una alerta desaconsejando la utilización de amantadina y rimantadina para el tratamiento y profilaxis de la gripe en EEUU durante la campaña 2005-2006, debido a la alta proporción de virus circulantes de influenza A resistentes. Las consecuencias clínicas y epidemiológicas de la existencia de estos virus resistentes, aún se desconocen.

b) Inhibidores de la neuraminidasa

En la actualidad existen dos fármacos inhibidores de la neuraminidasa aprobados para uso clínico en gripe, zanamivir y oseltamivir. Ambos han mostrado su actividad frente a una gran variedad de subtipos del virus de la gripe A, tanto humanos como aviares, y frente al virus de la gripe B⁽¹⁻⁴⁾.

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición selectiva de la neuraminidasa. Esta enzima de superficie del virus de la gripe es la que favorece la liberación de las nuevas partículas víricas formadas, permitiendo la infección viral de otras células^(12,13).

Eficacia en **profilaxis**^(7,14): los inhibidores de neuraminidasa comparados con placebo, no demostraron ningún efecto contra cuadros pseudogripales (oseltamivir 75 mg/día vía oral y zanamivir inhalado 10 mg/día) y dosis más altas no consiguieron mejorar los resultados. En el caso de gripe sintomática, la eficacia de oseltamivir por vía oral a dosis de 75 mg/día fue del 61% (IC 95%:15-82) y del 73% (IC 95%: 33-89) a dosis de 150 mg/día. Zanamivir inhalado 10 mg/día, resultó eficaz en el 62% de los casos (IC 95%:15-83). Ninguno de los dos inhibidores demostró eficacia frente a la gripe asintomática.

Eficacia en **tratamiento**^(7,14,15): en los casos de gripe y comparado con placebo, estos fármacos acortaron el

tiempo hasta aparición de mejoría de los síntomas en aproximadamente un día, cuando se administraban dentro de las 48 horas del inicio de la sintomatología. También disminuyeron los títulos nasales de virus excretados.

Zanamivir (Relenza®), se comercializó en nuestro país en 1999, y se presenta para su administración por vía inhalatoria en forma de polvo, predispensado en sistema Diskhaler. No está financiado por el Sistema Nacional de Salud⁽¹²⁾.

Su indicación autorizada es el tratamiento de la gripe tanto A como B en adultos y adolescentes de edad igual o superior a 12 años, que muestren síntomas típicos de la gripe cuando se ha detectado la presencia del virus en la comunidad⁽¹²⁾.

Su administración debe iniciarse lo antes posible, en el espacio de 48 horas tras la aparición de los síntomas, depositando el fármaco en el tracto respiratorio mediante inhalación oral. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones (2x5 mg) dos veces al día durante 5 días.

Los estudios indican que cuando se administra por inhalación oral, sólo el 10-20% de la dosis se absorbe por vía sistémica, depositándose después a lo largo del tracto respiratorio. No se requiere ajuste de dosis en situaciones especiales⁽¹²⁾.

En cuanto a la **seguridad**^(6,7,12,14), se han descrito casos esporádicos de disminución de la función respiratoria y de broncoespasmo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica tras la administración de zanamivir y más raramente, casos en pacientes sin antecedentes de enfermedad respiratoria. Por todo ello, se deberá tener especial precaución y considerar cuidadosamente el balance beneficio riesgo de la utilización de zanamivir inhalado en pacientes con problemas respiratorios de este tipo. No se debe usar en el embarazo ni en la lactancia.

Oseltamivir (Tamiflu®), no está comercializado en España, pero tiene aprobadas las indicaciones de tratamiento (basada en ensayos clínicos en infección por gripe A) y prevención de gripe, por la Agencia Europea del Medicamento⁽¹³⁾. Recientemente las autoridades sanitarias españolas han hecho acopio de este antiviral para su utilización en casos de exposición al virus de la gripe A/H5N1 y/o tratamiento, si se produjese una pandemia⁽²⁾.

El **tratamiento**⁽¹³⁾ debe iniciarse dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas gripales.

o En adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad, la dosis oral recomendada es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días.

o En niños de 1 ó más años de edad, las dosis orales se deben ajustar por el peso corporal y se administran dos veces al día:

- 30 mg para peso ≤ 15 kg
- 45 mg para peso $>15-23$ kg
- 60 mg para peso $>23-40$ kg
- 75 mg para peso >40 kg

En la **prevención**⁽¹³⁾ de la gripe, el tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días desde que se produce la exposición a un individuo infectado.

o En adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad, se recomiendan 75 mg una vez al día, durante 7 días.

o En niños de 12 ó menos años de edad, no se ha establecido su eficacia y seguridad.

En cuanto a la **seguridad**, oseltamivir indujo náuseas como efecto más frecuente en los ensayos de profilaxis⁽⁷⁾; también puede producir vómitos y dolor abdominal, que se minimizan si se administra con alimentos y suelen cesar al continuar el tratamiento. Sólo precisa ajuste de dosis en alteración renal grave, no presenta interacciones relevantes y no se debe usar en embarazo y lactancia⁽¹³⁾.

El tratamiento con inhibidores de neuraminidasa se asocia a una frecuencia baja de aparición de **resistencia** debida a mutaciones de la neuraminidasa. Hasta la fecha sólo se ha documentado un caso de resistencia a zanamivir en un huésped inmunocomprometido^(1,6).

2. GRIPE HUMANA DE ORIGEN AVIAR

Los virus de la gripe que infectan a las aves reciben el nombre de "virus de la gripe aviar". Estos virus son del tipo A, los cuales se distinguen genéticamente de los virus de la gripe que normalmente infectan a los humanos. Existen muchos subtipos de virus A de la gripe aviar, entre ellos el H5 y el H7. Los virus de la gripe aviar pueden clasificarse en "poco patogénicos" o "altamente patogénicos", según sus características genéticas y la gravedad de la enfermedad que provocan en las aves de corral; el H5N1 está considerado como altamente patogénico^(1,2).

Las aves infectadas con los virus de la gripe aviar pueden transmitir el virus en la saliva, las secreciones nasales y los excrementos. Entre bandadas de aves, por lo general la infección se propaga debido al movimiento de las aves infectadas y a las acciones de las personas al transportar alimentos, personal, equipos y vehículos entre las áreas contaminadas con secreciones respiratorias o excrementos infecta-

dos. El tiempo de supervivencia de estos virus en el ambiente depende de las condiciones de temperatura y humedad, pero pueden sobrevivir hasta semanas en condiciones frescas y húmedas.

La cepa H5N1 infectó al hombre por primera vez en 1997 en Hong Kong y causó 18 casos, seis de ellos fatales. Desde mediados de 2003 ha provocado en las aves de corral los brotes más graves y de mayor magnitud de los que se tiene constancia. En diciembre de 2003 se observó que el virus había infectado a personas que habían estado en contacto con aves enfermas. Desde entonces se han confirmado, con pruebas de laboratorio, casos de infección humana por el virus en seis países asiáticos (Camboya, China, Indonesia, Tailandia y Vietnam), en Azerbaiyán, en Turquía y en Irak. De los 186 casos confirmados a fecha 24 de marzo de 2006, más de la mitad (105) se han saldado con la muerte del enfermo.

También un brote del virus de la gripe aviar de la cepa H7N7, altamente patógena, declarado en los Países Bajos en febrero de 2003, causó la muerte de un veterinario y un cuadro leve a otras 83 personas.

El virus de la gripe aviar afecta fundamentalmente a las aves. Sólo excepcionalmente puede transmitirse de las aves al hombre, transmisión que requiere un contacto reiterado y próximo con animales enfermos. El problema es que el virus mute y llegue a ser fácilmente transmisible entre personas (y no sólo de aves a personas como hasta ahora). En ese momento es cuando podría declararse una situación de pandemia. Este es el escenario para el que se están preparando tanto los organismos internacionales como los países de todo el mundo.

No puede predecirse cuándo se producirá la mutación del virus y su transmisión entre personas; ni siquiera puede saberse con seguridad si llegará a producirse finalmente ni la virulencia que podría tener el virus.

2.1. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

2.1.1 Vacunas^(1,2)

En este momento existe vacuna para las aves, ya que se conoce el subtipo de virus que produce las “epidemias” en aves, pero no para los humanos. El motivo es que esta vacuna no podrá estar disponible hasta que el virus mute y se haga transmisible de persona a persona. En cualquier caso, la Organización Mundial de la Salud, desde su red de laboratorios de gripe, ha iniciado los procesos para la investigación de una vacuna que proteja a los humanos contra esta cepa de virus gripal H5N1.

2.1.2 Antivirales

Hasta que esté disponible la vacuna, la gripe humana de origen aviar puede afrontarse mediante tratamientos antivirales.

Los medicamentos antivirales tienen dos objetivos⁽¹⁶⁻¹⁹⁾:

- o Tratamiento, destinado a reducir la gravedad y duración de la enfermedad.

- o Profilaxis, para reducir la probabilidad de desarrollar la enfermedad con dos enfoques: a) profilaxis de contactos y b) contención de clusters o agregados de la enfermedad.

De los dos grupos de fármacos antivirales, inhibidores de la proteína M2 e inhibidores de neuraminidasa, sólo estos últimos han mostrado, tanto *in vitro* como *in vivo* (modelo murino), sensibilidad a la cepa aviar H5N1^(1,2,17).

Amantadina y rimantadina no son fármacos de elección en gripe humana de origen aviar por dos razones. La primera es porque se ha comprobado que cuando se utilizan terapéuticamente en gripe estacional, generan cepas resistentes con gran rapidez, incluso a los 2 ó 3 días de tratamiento, que pueden ser transmitidas rápidamente a los contactos. Y la segunda razón es porque las cepas estudiadas del subtipo H5N1, tanto aviares como humanas, presentan en su estructura una mutación en el gen M2 que proporciona resistencia de forma invariable a estos inhibidores de la proteína M2^(16,18,19).

Zanamivir ha mostrado una elevada capacidad para inhibir la replicación del virus influenza A, tanto *in vitro* como en modelos animales en epitelios humanos infectados, pero tiene como limitación la de mostrar una gran variabilidad de inhibición de cada cepa frente a éste. A pesar de haberse demostrado la eficacia de zanamivir contra todos los subtipos conocidos del virus influenza A, la variabilidad en la capacidad inhibitoria, difícil de predecir a priori en una cepa clínica, y su administración exclusivamente por vía inhalatoria, dificulta en estos momentos su aplicación clínica masiva frente a un posible brote de gripe humana de origen aviar^(16,17,19).

Oseltamivir ha demostrado su eficacia frente a cepas aviares H5N1 y H9N2 tanto *in vitro* como *in vivo* (modelo murino). Los datos clínicos disponibles sobre la efectividad de oseltamivir en tratamiento y/o profilaxis por gripe humana de origen aviar son muy limitados y no hay datos concluyentes. Por otra parte, oseltamivir y el resto de antivirales han sido desarrollados para el tratamiento y la profilaxis de la gripe estacional,

que es una enfermedad menos severa con una replicación viral menos prolongada^(2,16,17,20).

Los datos experimentales obtenidos en modelos animales sugieren que las tasas de replicación vírica de las cepas gripales aviares potencialmente pandémicas (H5 y H7) presentan el mismo patrón patogénico que las mismas cepas epidémicas en las mismas especies. En general, la carga viral de las cepas aviares es baja al inicio de la infección, pero alcanza títulos elevados tras la fase inicial. Estos datos parecen indicar que el tiempo ventana entre el inicio de los síntomas y del tratamiento debe ser el menor posible para poder alcanzar la máxima eficacia terapéutica (menos de 48 horas). A diferencia de este dato, la virulencia (manifestaciones clínicas), de las cepas aviares H5N1 se han mostrado mucho más elevadas que las cepas epidémicas conocidas, detectándose su presencia no sólo en el tracto respiratorio sino en varios tejidos más (intestino, sistema nervioso central)^(17,19).

Por este motivo, frente a sospecha de pandemia por gripe humana de origen aviar, se recomienda el empleo de oseltamivir, que se administra por vía oral y se distribuye por todo el organismo, más que zanamivir inhalado que sólo se distribuye por el tejido respiratorio⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Al no haber ensayos clínicos que muestren que oseltamivir es efectivo en gripe humana de origen aviar por la cepa H5N1, no se conoce la dosis y la duración óptima del tratamiento y/o profilaxis de oseltamivir en esta enfermedad⁽²⁰⁾. Las recomendaciones actuales se basan en la experiencia de oseltamivir en la gripe estacional^(2,20).

La decisión de comenzar a usar antivirales se tomará por las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas conjuntamente, cuando se detecte el virus pandémico en un paciente en el territorio español. Así mismo, las autoridades nacionales han establecido las recomendaciones para su utilización, en cuanto a grupos prioritarios para su uso, posología, duración del tratamiento⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

¹ WHO. Guías de la OMS para el uso de vacunas y antiviricos en las pandemias de influenza. Organización Mundial de la Salud 2005: Departamento de Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Transmisibles. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8.es.pdf> [Acceso 28 de marzo de 2006].

² Plan Nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe. Protocolo de definición de grupos prioritarios para el uso de antivirales. Anexo IV (versión noviembre 2005). Subcomité de Vacunas y Antivirales. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/PlanGripeEspanol.pdf> [Acceso 28 de marzo de 2006].

³ Campaña de vacunación antigripal y antineumocócica 2005. Madrid: Instituto de Salud Pública y Alimentación. Consejería de Sanidad y Consumo Comunidad de Madrid; 2005. Disponible en: <http://www.madrid.org/sanidad>

⁴ Conferencia de consenso sobre gripe. Grupo de consenso sobre gripe de la AEV. Madrid: Asociación Española de Vacunología; 2005; Disponible en: <http://www.aev.es/aev/index.html>.

⁵ LD Lynd, R. Goeree, B J. O'Brien. Antiviral agents for Influenza a comparison of cost-effectiveness data. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (11): 1083-1106

⁶ Prescrire Rédaction "Les antiviraux dans la grippe. Un complément à la vaccination, dans certains cas". *Rev Prescrire* 2005; 25 (265): 678-691.

⁷ Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Pietranonj C Di, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13.

⁸ Prospecto Amantadine Level®. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://pfarmals.portalfarma.com> [Acceso 28 de marzo de 2006]

⁹ Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadina y rimantadina para la prevención y el tratamiento de la influenza A en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁰ Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane Resistance among Influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295:(doi:10.1001/jama.295.8.joc60020). Disponible en: <http://www.jama.com>.

¹¹ CDC. Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> [Acceso 20 de febrero de 2006]

¹² Ficha técnica de Relenza®. Laboratorio Glaxo SmithKline. Noviembre 2004. Disponible en <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

¹³ Ficha técnica de Tamiflu®. Laboratorio Roche. Junio 2002. Disponible en <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

¹⁴ Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Inhibidores de neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos sanos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Acceso 10 de marzo de 2006]

¹⁵ Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-40.

¹⁶ WHO. Avian influenza ("bird flu") - Fact sheet. February 2006. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html [Acceso 28 de marzo de 2006]

¹⁷ Reina J. Inhibidores de la neuraminidasa y su potencial utilización en la pandemia de gripe aviar. *Med Clin* 2005; 125 (20):780-3.

¹⁸ Vaqué-Rafart J. La amenaza de una pandemia por gripe aviar. *Med Clin* 2006; 126 (5):183-8.

¹⁹ Wong SSY and Yuen K. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006;129:156-168.

²⁰ WHO. Advice on use of oseltamivir. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/useofoseltamivir2006_03_17A.pdf [Acceso 21 de marzo de 2006].

Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Rodríguez C, Saiz LC, Sevillano ML, Siguín R.

EDITA:

Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 7. C/ Espronceda 24, - 4ª Planta, 28003 Madrid.

Tfno.: 91 335 25 75 - Fax: 91 399 15 37. Correo electrónico: farmac.gapm07@salud.madrid.org

ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999