



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

Oseltamivir y Zanamivir: Nuevos antivirales para el tratamiento de la gripe

(Mayo 2004)

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

INTRODUCCIÓN

Este año, durante una reunión realizada en Ginebra, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre el hecho de que el mundo estaría "mal preparado" para afrontar una epidemia de gripe virulenta y de gran amplitud.

Expertos de más de 40 países recomendaron a los gobiernos que favorezcan los stocks internacionales de fármacos antivirales, aunque sean caros, y que extiendan la utilización de las vacunas antigripales cada año. La urgencia de estas medidas, estimaron, está ilustrada con lo ocurrido con el virus de la gripe aviar, que ha provocado 23 muertos en Asia.¹

Gripe aviar

Los virus de la gripe aviar no suelen infectar a otros animales aparte de las aves y los cerdos. El primer caso de que se tiene noticia de infección del hombre por virus de la gripe aviar se produjo en Hong Kong en 1997, cuando la cepa H5N1 causó una enfermedad respiratoria grave a 18 personas, de las cuales seis fallecieron.

Ese acontecimiento alarmó a las autoridades sanitarias, pues demostraba por primera vez que un virus de la gripe aviar podía transmitirse directamente al hombre y causar una enfermedad grave con alta mortalidad.

La causa más reciente de alarma se ha producido en enero de 2004, tras confirmar la presencia de la cepa H5N1 de la gripe aviar en personas con síntomas respiratorios graves en el norte de Vietnam.²

Síntomas de la gripe aviar en humanos

Los síntomas que se han informado de la gripe aviar en humanos han variado desde los síntomas típicos de la gripe (como fiebre, tos, dolor de garganta y dolor muscular), hasta infecciones en los ojos, neumonía, síndrome disneico agudo, neumonía viral y otras complicaciones graves, que pueden poner en peligro la vida.³

Recomendaciones a los viajeros

Se recomienda a las personas que viajen a países de Asia donde se hayan presentado casos documentados de brotes de H5N1, que no vayan a granjas donde hayan aves de corral, que eviten el contacto con animales vivos en los mercados y que eviten el contacto con cualquier superficie que parezca estar contaminada con excrementos de aves de corral o de otros animales.⁴

¿Por qué la cepa H5N1 es especialmente preocupante?

Es una cepa que muta rápidamente, su capacidad para causar una enfermedad grave en el hombre ha quedado ya constatada y representa una amenaza especial para la salud pública.

La propagación de la infección entre las aves aumenta la probabilidad de una infección directa del hombre. Si a medida que pasa el tiempo crece el número de personas infectadas, aumentará también la probabilidad de que el ser humano, cuando se vea infectado simultáneamente por cepas de

la gripe humana y la gripe aviar, sirva de «tubo de ensayo» del que emerja un nuevo subtipo que posea los suficientes genes humanos para poder transmitirse fácilmente de una persona a otra.²

Hasta el momento, no se ha descrito una transmisión del virus de persona a persona, una situación peligrosa que podría desembocar en una epidemia.⁵

La vacuna contra cualquier variedad del virus influenza tarda en estar disponible al menos seis meses (si se tienen en cuenta los ensayos de seguridad y la tardanza del proceso de distribución), una dilación que sería excesiva como para poder detener la imparable movilidad de una pandemia.⁶

Nuevos fármacos

Los nuevos fármacos siguen aportando mejores soluciones terapéuticas. Así, los agentes *zanamivir* (Relenza) de Glaxo Wellcome, y *oseltamivir* (Tamiflu) de Hoffman-La Roche son alentadores en la prevención de la gripe y en la reducción de la duración y severidad de los síntomas en personas que empiezan el tratamiento cuando ya están enfermas.⁶

Los estudios realizados hasta la fecha, sugieren que las medicinas por receta aprobadas para tratar las cepas de la gripe humana, pueden ser eficaces en la prevención de la infección por la gripe aviar en humanos; sin embargo, algunas veces las cepas de la gripe pueden volverse resistentes a estas drogas y no siempre pueden ser eficaces.³

A continuación, se describen las características de *oseltamivir* y *zanamivir* respectivamente.

OSELTAMIVIR⁷⁻¹⁵

Denominación química	Fosfato de (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (1:1)
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ · O ₄ · H ₃ PO ₄
Peso molecular	410,4
Código del Chemical Abstracts	196618-13-0

Descripción

Oseltamivir es un antiviral, inhibidor de la neuraminidasa, de administración oral. Se emplea para el tratamiento y la prevención de la gripe. En contraposición a *amantadina* y *rimantadina* que poseen actividad frente a influenza A solamente, *oseltamivir* tiene actividad contra influenza A y B.

En los años 1999 y 2000, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó *oseltamivir* para el tratamiento y prevención de infecciones sin complicaciones debido a virus influenza A o B, en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

El tratamiento con *oseltamivir* debe comenzarse dentro de las 48 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales, ya que no hay evidencia que avale la eficacia de *oseltamivir* en tratamientos comenzados luego de este período. De modo que *oseltamivir* no es considerado un sustituto de la vacuna antigripal anual.

Indicaciones y uso

Tratamiento de la gripe: *Oseltamivir* está indicado en el tratamiento de la enfermedad aguda, sin complicaciones de infección por virus influenza en pacientes mayores de 1 año, siempre que no hayan transcurrido más de dos días desde la aparición de los síntomas.

Profilaxis de la gripe: *Oseltamivir* está indicado en la profilaxis post-exposición en adultos y adolescentes mayores de 13 años, tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad.

El uso apropiado de *oseltamivir* en la prevención de la gripe deberá determinarse caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (Por ejemplo: en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en adultos y adolescentes mayores de 13 años.

Farmacocinética

El *oseltamivir* se absorbe rápidamente en el tubo digestivo después de una administración oral y es ampliamente metabolizado en el hígado, obteniéndose la forma activa, el carboxilato de *oseltamivir*. Al menos el 75% de la dosis oral alcanza la circulación sistémica como carboxilato. La unión a las proteínas plasmáticas es del 3% para el carboxilato y del 42% para el fármaco original. El *oseltamivir* tiene una semivida plasmática de 1 a 3 h. El carboxilato no se metaboliza más y se elimina principalmente por la orina.

Dosis

- Adultos

Para el tratamiento de la gripe:

75 mg 2 veces al día durante 5 días, comenzando tan pronto como sea posible (dentro de las primeras 48 h) tras la aparición de los síntomas.

Para la prevención de la gripe post-exposición:

75 mg una vez al día durante un mínimo de 7 días; el tratamiento debe comenzarse dentro de las 48 h posteriores a la exposición.

Para la prevención durante una epidemia de gripe en la comunidad:

La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la comunidad es de 75 mg una vez al día hasta 6 semanas.

Pacientes con alteración de la función renal

La dosificación debe reducirse en pacientes con lesión renal moderada o grave; la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debe ser de 75 mg una vez al día para el tratamiento, o de 75 mg a días alternos para la prevención.

- Niños

Para el tratamiento de la gripe:

Las dosis en niños de más de 1 año se establece de acuerdo con el peso corporal:

Dosis de <i>oseltamivir</i> en niños mayores de 1 año	
Peso corporal	Dosis*
•15 kg	30 mg
16 a 23 kg	45 mg
24 a 40 kg	60 mg
>40 kg	75 mg
*Dosis administradas dos veces al día durante 5 días.	

Nota: *No se han publicado estudios en pacientes pediátricos con disfunción renal.*

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *oseltamivir* fosfato o a cualquiera de los excipientes.
- Niños menores de 1 año.

Precauciones y advertencias

- OSELTAMIVIR NO ESTÁ APROBADO PARA MENORES DE 1 AÑO.
En enero de este año la FDA y laboratorios Roche notificaron a los profesionales de la salud los resultados de estudios realizados en ratas jóvenes (de 7 días de edad), donde *oseltamivir* administrado en dosis elevadas provocó la muerte de estos animales. La falta de madurez de la barrera hemato-encefálica podría ser susceptible de incrementar la penetración de *oseltamivir*. Se recomienda que *oseltamivir* no sea administrado en niños menores de un año, edad donde generalmente se completa el desarrollo de la barrera hemato-encefálica.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad de *oseltamivir* en la prevención de la gripe en niños de 12 o menos años de edad.

- No hay información disponible respecto a la eficacia y seguridad de *oseltamivir* en pacientes con alguna condición médica suficientemente severa o inestable, que se considere en estado de riesgo inminente de requerir hospitalización.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *oseltamivir*, ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe, en pacientes inmunocomprometidos.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *oseltamivir*, en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria.
- **OSELTAMIVIR NO ES UN SUSTITUTO DE LA VACUNA DE LA GRIPE.**
El uso de *oseltamivir* no debe afectar la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando *oseltamivir*. Solo deberá administrarse *oseltamivir* como tratamiento y prevención de la gripe, cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus de la gripe está circulando en la comunidad.
- El *oseltamivir* debe administrarse con precaución y reducirse la dosis en pacientes con lesión renal moderada a grave.
- Infecciones bacterianas graves pueden comenzar con los síntomas de la gripe o pueden coexistir como complicaciones durante la enfermedad gripal. No se ha demostrado que *oseltamivir* pueda prevenir dichas complicaciones.

Efectos adversos

Los efectos adversos del *oseltamivir* que se han descrito con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, bronquitis, insomnio y vértigo. También pueden producirse diarrea, mareo, cefalea, tos y fatiga, pero muchos efectos adversos son difíciles de distinguir de los síntomas gripales. Otros efectos adversos que pueden manifestarse con menor frecuencia son angina inestable, anemia, colitis pseudomembranosa, neumonía, pirexia y absceso peritonsilar.

En niños se informó otitis media en el 8,7% de los pacientes, y síntomas de asma en el 3,5%; en ambos casos ocurrieron respuestas similares con placebo.

Otros efectos adversos informados en el 1-3% de los pacientes pediátricos en ensayos clínicos incluyen (en orden de frecuencia): náusea, epistaxis, neumonía, sinusitis, conjuntivitis, dermatitis,

linfadenopatía y problemas inespecíficos en el oído. Todos estos efectos tuvieron lugar en un porcentaje mayor o equivalente en el grupo de niños que recibió placebo.

Embarazo y lactancia

No hay datos suficientes sobre el uso de *oseltamivir* en mujeres embarazadas. No debe utilizarse en el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre, justifique el riesgo potencial para el feto. Clasificado dentro de la categoría C de riesgo de embarazo.

Se desconoce si *oseltamivir* se excreta en la leche materna, solo debería administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el lactante.

Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas de *oseltamivir*, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa, indican que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

La administración concomitante de probenecid, un potente inhibidor de la vía aniónica de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de *oseltamivir*. No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con *probenecid* en pacientes con la función renal normal.

Especialidades medicinales con autorización para ser comercializadas en Argentina

Nombre comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Composición
Betagrip	Beta S.A.	Cápsulas	Oseltamivir 75 mg
Oseltamivir Elea	Elea S.A.C.I.F.	Cápsulas	Oseltamivir 75 mg
Tamiflu	Roche	Cápsulas	Oseltamivir 75 mg

Nota: Aunque en Argentina no se comercializa la forma farmacéutica polvo para suspensión oral la misma si se comercializa en otros países.

ZANAMIVIR ^{7-10, 14-16}

Denominación química	5-acetoamido-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-4-guanidin-D-glicero-D-galacto-nom-2-ácido enónico
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₇
Peso molecular	332,32
Código del Chemical Abstracts	139110-80-8

Descripción

Zanamivir es un antiviral, inhibidor de la neuraminidasa, de administración oral inhalatoria, que se emplea para el tratamiento de la gripe. En 1999 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó *zanamivir* para el tratamiento de infecciones sin complicaciones debido a virus influenza A o B. Hasta el momento *zanamivir* no tiene aprobación de la FDA para la prevención de la gripe.

En contraposición a *amantadina* y *rimantadina* que poseen solamente actividad frente a influenza A, *zanamivir* tiene actividad contra influenza A y B.

El tratamiento con *zanamivir* debe iniciarse dentro de las 48 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales.

La seguridad y eficacia de *zanamivir* en niños menores de 7 años no ha sido establecida.

Indicaciones y uso

Tratamiento de la gripe: *zanamivir* está indicado en el tratamiento de la enfermedad aguda sin complicaciones, de infección por virus influenza en pacientes adultos y niños mayores de 7 años, siempre que no hayan transcurrido más de dos días desde la aparición de los síntomas.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es baja 2% (rango 1%-5%). Cerca de un 10 a un 20% de la dosis inhalada se absorbe y alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de 1 a 2 h. El resto se deposita en la orofaringe y es eliminado por el tubo digestivo. La fracción absorbida se excreta inalterada por la orina y presenta una semivida en suero de 2,6 a 5 h.

Dosis

Se administra por inhalación a la dosis de 10 mg 2 veces al día durante 5 días, empezando tan pronto como sea posible (dentro de las 48 h) después del inicio de los síntomas.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a algún componente de la preparación.

Precauciones y advertencias

- **SE HAN INFORMADO CASOS DE BRONCOESPASMO Y DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN ALGUNOS PACIENTES QUE RECIBIERON ZANAMIVIR.**

Muchos de estos pacientes, pero no todos tenían asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Debido al riesgo de producirse efectos adversos graves y porque la eficacia de *zanamivir* no ha sido demostrada en estos pacientes, no se recomienda el tratamiento de *zanamivir*, en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Si se considera indicada la administración de *zanamivir*, los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deben disponer de un broncodilatador de acción rápida durante el tratamiento. Los enfermos en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores por inhalación, deben aplicarse el broncodilatador antes de la administración de *zanamivir*. Es necesario avisar a los pacientes que experimenten broncospasmo, que deben suspender la administración de *zanamivir* y solicitar evaluación médica.

- No ha sido demostrada la eficacia de *zanamivir* en ancianos, en pacientes con asma u otras enfermedades respiratorias crónicas, en pacientes con enfermedades crónicas inestables o pacientes inmunodeprimidos.
- Infecciones bacterianas graves pueden comenzar con los síntomas de la gripe o pueden coexistir como complicaciones durante la enfermedad gripal. No se ha demostrado que *zanamivir* pueda prevenir dichas complicaciones.
- El uso de *zanamivir* no debe afectar la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. No han sido establecidas la seguridad y la eficacia de *zanamivir*, en la prevención de la gripe.

- Se han informado reacciones alérgicas, incluyendo edema orofaríngeo y rash cutáneos graves con el uso de *zanamivir*. Si ocurre o se sospecha una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y se debe instituir un tratamiento adecuado.

Efectos adversos

Zanamivir es generalmente bien tolerado. En raras ocasiones se han descrito casos de broncospasmo agudo y/o disminución de la función respiratoria, a veces mortales, en algunos pacientes con antecedentes de neumopatía y muy rara vez en los que no los tienen. Otros efectos observados son síntomas nasales, cefalea, síntomas gastrointestinales, tos y bronquitis, pero son difíciles de diferenciar de los síntomas originados por el virus de la gripe. También se han descrito en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad, como edema orofaríngeo y erupciones cutáneas graves por *zanamivir*.

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de *zanamivir* durante el embarazo. En ratas y conejos, se ha demostrado que *zanamivir* atraviesa la placenta. No se relacionaron las dosis elevadas de *zanamivir* con malformaciones en ratas o conejos y sólo se comunicaron pequeñas alteraciones. Se desconoce el posible riesgo en humanos. No se debe utilizar en el embarazo a menos que se considere que el beneficio esperado para la madre compensa cualquier posible riesgo para el feto. Clasificado dentro de la categoría C de riesgo de embarazo.

En ratas, se ha demostrado que *zanamivir* se excreta en la leche. No hay información sobre la secreción en la leche humana. No se recomienda el uso de *zanamivir* en madres que se encuentran en período de lactancia.

Interacciones

Según la información de estudios *in vitro*, no son previsibles interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Especialidades medicinales con autorización para ser comercializadas en Argentina

Nombre comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Composición
Relenza	Ivax Manufacturing Argentina S.A.	Polvo para Inhalar	Zanamivir micronizado 5 mg

Bibliografía

1. Ediciones Doyma. La OMS considera que el mundo no está preparado adecuadamente para hacer frente a una pandemia de gripe. (on line). España. Fecha de actualización: 19/03/2004
Acceso: 11/05/04. Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=31927>
2. Organización Mundial de la Salud. Gripe aviar, nota descriptiva. (on-line). Fecha de actualización. 15 de enero de 2004. Acceso: 11/05/04. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2004_01_15/es/print.html
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Información básica sobre la gripe aviar. (on line). USA. Fecha de actualización: 29 de enero de 2004 Acceso: 11/05/04. Disponible en: http://www.cdc.gov/flu/avian/es/facts_es.htm
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gripe aviar (gripe del pollo), brote del H5N1. (on line). USA. Fecha de actualización: 30/01/04. Acceso: 11/05/04. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/>
5. Diario Médico. (on line). España. Fecha de actualización: 19 de enero de 2004. Acceso: 12/05/04. Disponible en: <http://www.diariomedico.com/edicion/noticia/0,2458,436041,00.html>
6. Diario Médico. (on line). España. Acceso: 12/05/04. Disponible en: <http://www.diariomedico.com/grandeshist/invierno/influenza.html>
7. Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Martindale - The Complete Drug Reference (Acceso restringido). Acceso:04/05/04 . Fundación González Montaner
8. Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Drugdex Drug Evaluation. (Acceso restringido). Acceso:04/05/04. Fundación González Montaner
9. Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 03/05/04. Disponible en <http://www.cp.gsm.com>
10. Mosby's Drug Consul Acceso: 3/05/04. Disponible en: www.mdconsult.com
11. Pediatric Pharmacotherapy. Oseltamivir: A New Option for the Management of Influenza in Children (online). Fecha de actualización: 02/2001. Acceso:11/05/04. Disponible en: <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/v7n2.pdf>
12. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Londres. Reino Unido. Acceso: 10/05/04. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
13. U.S. Food and Drug Administration (on line). EEUU. Fecha de actualización: 6/01/04. Acceso: 12/05/04. Disponible en: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/tamiflu_deardoc.pdf
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso: Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
15. Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso:14/05/04. Disponible en: <http://www.alfabeta.net>

16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso: 03/05/04. Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
