

Seguridad Sanitaria Mundial

ALERTA EPIDÉMICA Y RESPUESTA

Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza



Organización Mundial de la Salud

Departamento de Vigilancia y Respuesta de
Enfermedades Transmisibles

Programa Mundial de Influenza de la OMS

Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza

Organización Mundial de la Salud
Departamento de Vigilancia y Respuesta de
Enfermedades Transmisibles

© Organización Mundial de la Salud 2005

Derechos reservados.

Las denominaciones empleadas en este informe y la forma como se presenta el material que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno en cuanto a la condición jurídica de ningún país, territorio, ciudad o zona ni de sus autoridades ni respecto al trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan en forma aproximada las fronteras sobre las cuales quizá no exista todavía pleno acuerdo.

La mención de determinadas empresas o de nombres comerciales de ciertos productos, no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos que no se mencionan en el documento.

Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados se caracterizan por una letra mayúscula inicial.

La OMS ha tomado todas las precauciones razonables para comprobar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material que contiene se distribuye sin ningún tipo de garantía, explícita ni implícita. El lector es el único responsable de la interpretación y del uso del material. En ningún caso podrá considerarse la Organización Mundial de la Salud responsable de ningún perjuicio que pudiere ocasionar la utilización de datos

CONTENIDO

1.	Introducción	1
2.	Antecedentes	2
3.	Guías para el uso de vacunas y antivíricos.....	2
3.1	Determinación de metas y prioridades	3
3.2	Guías para el uso de vacunas en una pandemia	4
3.2.1	Consideraciones generales	5
3.2.2	Determinación de grupos prioritarios.....	5
	Proveedores de servicios esenciales, incluidos los trabajadores de salud.....	6
	Grupos con alto riesgo de muerte y complicaciones graves que requieren hospitalización	6
	Personas sin factores de riesgo de complicaciones	6
3.3	Guías para el uso de antivíricos en una pandemia	7
3.3.1	Consideraciones generales	7
3.3.2	Opciones para el uso de antivíricos.....	7
3.3.3	Determinación de grupos prioritarios.....	8
	Proveedores de servicios esenciales, incluidos los trabajadores de salud (profilaxis o tratamiento)	8
	Grupos con alto riesgo de muerte y de complicaciones graves que requieren hospitalización (profilaxis o tratamiento)	8
	Personas sin factores de riesgo conocidos de complicaciones por influenza (tratamiento).....	9
4.	Recomendaciones.....	9
4.1	Recomendaciones para la determinación de metas.....	9
4.2	Vacunas.....	10
4.2.1	Recomendaciones para autoridades nacionales y fabricantes de vacunas	10
4.2.2	Recomendaciones para colaboración internacional	10
4.2.3	Recomendaciones para investigación	10
4.3	Antivíricos.....	11
4.3.1	Recomendaciones para autoridades nacionales	11

4.3.2 Recomendaciones para investigación	11
4.4 Vigilancia	11

Anexo 1. Influenza pandémica

Anexo 2. Lista de participantes

Anexo 3. Programa Mundial de Vigilancia y Control de Influenza

Anexo 4. Consideraciones para el uso de vacunas en una pandemia de influenza

Anexo 5. Consideraciones para el uso de antivíricos en una pandemia de influenza

1. Introducción

Las pandemias de influenza (“gripe”) son acontecimientos súbitos e impredecibles, aunque inevitables. Han causado varias emergencias de salud a nivel mundial en el último siglo. Se estima que la primera y la más grave produjo más de 40-50 millones de muertes en todo el mundo¹. Los expertos prevén que la próxima pandemia, cuando tenga lugar, se asociará a mortalidad alta así como a un número importante de enfermedades que requieran hospitalización, por lo que producirá una sobrecarga considerable sobre los recursos de los servicios de salud. Las pandemias son mundiales por su misma naturaleza y pocos países tienen probabilidad de salvarse. En las naciones en desarrollo, es probable que la repercusión sea mayor (anexo 1), porque los recursos asistenciales sanitarios ya están agotados y la población suele estar debilitada por mala salud y estado de nutrición deficiente.

Las condiciones que llevaron al brote de Hong Kong de 1997 de influenza aviaria (“influenza/gripe del pollo”) destacan la necesidad de hacer una planificación por anticipado, para garantizar una respuesta adecuada a la emergencia sanitaria que ciertamente será impredecible, compleja, evolucionará rápidamente y estará acompañada de una alarma pública considerable. Una vez que comience la pandemia será demasiado tarde para realizar el gran número de actividades fundamentales necesarias para reducir al mínimo su repercusión. Por consiguiente, la planificación y la ejecución de las actividades preparatorias deben comenzar con mucha antelación. La planificación antipandémica también aumentará la capacidad de responder a otras emergencias de salud a gran escala, incluidas las amenazas bioterroristas, que requieren un acceso masivo a intervenciones profilácticas y terapéuticas, así como planes nacionales sólidos que incluyan un componente de comunicación de riesgos para ayudar a calmar el temor público. Es probable que la repercusión de influenza pandémica sea mucho mayor, en varios órdenes de magnitud, que la mayoría de las situaciones hipotéticas de bioterrorismo. A diferencia de la mayoría de las emergencias de salud restantes, las pandemias surgen en varias ondas y duran uno o dos años. Por consiguiente, los esfuerzos en la respuesta tendrán que mantenerse por un período largo. Además, la preparación para una pandemia mejorará la respuesta a las epidemias de influenza, que ocurren cada año y que, según las estimaciones, suponen la muerte anual de 500.000 a 1 millón de personas en todo el mundo. Por tanto, la inversión en los preparativos antipandémicos tiene utilidad directa e inmediata como medida para reducir la repercusión de un acontecimiento seguro y recurrente.

Las vacunas y los fármacos antivíricos para la influenza son componentes esenciales de una respuesta antipandémica integral, que también incluye la planificación del abastecimiento de antibióticos y otros recursos asistenciales de salud. Sin embargo, la realidad actual es que la mayoría de los países cuentan con aprovisionamiento muy limitado o carecen de ello. Esa situación forzaría a las autoridades nacionales a tomar decisiones difíciles respecto a qué ciudadanos tendrán prioridad cuando exista una limitación de vacunas y antivíricos.

Este documento proporciona a los responsables de formular políticas de salud y a las autoridades nacionales, los principios y las opciones de planificación para la asignación de prioridades respecto al uso de vacunas y antivíricos en una pandemia de influenza. Incluye recomendaciones sobre las medidas que pueden mejorar el suministro futuro de muchos países, que actualmente no cuentan con producción nacional de vacunas o antivíricos.

El documento se redactó en una consulta de la OMS sobre Guías para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza, celebrada del 2 al 4 de octubre de 2002 en Ginebra. En el anexo 2 se enumeran los participantes. El documento representa una

¹ Potters, C., *Chronicle of Influenza Pandemics. Textbook of Influenza*. Editado por Nicholson, K. G., Webster, R. G., Hay, A. J., Blackwell Science Ltd. 1998.

contribución del Programa Mundial de Influenza de la OMS a la ejecución del Programa Mundial de Influenza, que se reproduce en el anexo 3.

2. Antecedentes

Por más de sesenta años se cuenta con vacunas contra la influenza. En este largo período la experiencia obtenida ha demostrado su seguridad y eficacia. En poblaciones con riesgo de complicaciones graves, es bien sabido que la vacunación reduce los ingresos hospitalarios y las muertes. Por tanto, la vacunación es la piedra angular de la prevención de influenza. Dado que los virus de influenza evolucionan constantemente, las vacunas se producen cada año y su composición se basa en las cepas más importantes de virus que se han identificado, gracias al sistema de vigilancia mundial. El almacenamiento de vacunas como medida preparatoria para una pandemia no es una opción, ya que la composición de las vacunas depende del virus responsable y es preciso esperar a que éste aparezca y sea identificado al principio de la pandemia, tiempo en que el suministro de la vacuna será limitado. Es posible que en algunas partes del mundo no se disponga de ella.

Los antivíricos en uso hoy en día probablemente sean eficaces en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad causada por un virus nuevo pandémico. Sin embargo, las reservas se agotarían rápidamente en la primera parte de la pandemia, cuando todavía no se dispone de la vacuna y es mayor la demanda de un método de control alternativo. Una solución es el almacenamiento previo de medicamentos para propósitos o poblaciones especiales. Es viable dado que los fármacos son relativamente estables; sin embargo, los costos serán una cuestión importante para la mayoría de los países. Además existen diferencias entre los inhibidores de M2, como la amantadina, y los inhibidores de la neuraminidasa, como el oseltamivir, cuyas funciones específicas deben identificarse en una pandemia. Por lo anterior, los países tendrán que considerar la posibilidad de usar vacunas y antivíricos en forma complementaria, cuando se planifiquen las diversas fases de una pandemia. Las vacunas, una vez que se disponga de ellas, seguirán siendo el principal medio de prevención de influenza, aunque los antivíricos tendrán una función en situaciones especiales.

Los países podrán abordar las necesidades relacionadas con la pandemia, sólo si planifican hoy el aprovisionamiento de vacunas y antivíricos. Aunque son una parte fundamental de la estrategia de respuesta antipandémica, el sistema actual basado en el mercado tiene una capacidad limitada o nula para hacer frente a un gran aumento de la demanda. Los fabricantes solicitan proyecciones regulares de la demanda, para fundamentar sus planes de producción. Sin embargo, en la actualidad no hay estimaciones del uso y demanda mundiales de la vacuna ni de los antivíricos. Además, los sistemas de distribución de vacunas con frecuencia están fragmentados y es posible que no se adapten fácilmente para responder a un solo plan nacional general. Las cuestiones de responsabilidad también deben resolverse antes de que se produzca la próxima pandemia.

3. Guías para el uso de vacunas y antivíricos

La respuesta a la próxima pandemia de influenza tendrá que tratar la escasez inevitable de vacunas y antivíricos. Por lo tanto, cada país decidirá previamente qué grupos tendrán prioridad en caso de que las reservas sean escasas. A la hora de establecer objetivos y prioridades, los encargados de la formulación de políticas deben tener en mente que se necesitan varios años para construir nuevas instalaciones para la fabricación y aumentar significativamente la capacidad de producción. Las limitaciones presupuestarias pueden prolongar en varios años el tiempo necesario para lograr un suministro adecuado de antivíricos. El establecimiento de metas sobre los preparativos antipandémicos proporcionará algunos datos y los incentivos que se necesitan para aumentar la producción o planificar las reservas. La necesidad de establecer metas y prioridades supera las fronteras de

cada país. Las estimaciones de la demanda mundial de vacunas y antivíricos dependen de las proyecciones nacionales, fijadas de acuerdo con sus prioridades. Este es por tanto, el primer paso hacia la preparación en todo el mundo para un acontecimiento de escala mundial.

El establecimiento de metas y prioridades respecto a una pandemia, es un proceso con el que cada año se lograrán beneficios significativos en materia de salud. Un proceso de planificación contra la influenza pandémica identificará los problemas actuales relacionados con el suministro, la distribución y el uso de vacunas y antivíricos. La aplicación de planes para reducir la magnitud de estos problemas aumentará la disponibilidad de abastecimiento en los períodos interpandémicos. Por consiguiente, la inversión en los preparativos antipandémicos conlleva un rendimiento anual. El establecimiento de metas en un proceso medido, formal y racional, demuestra también la competencia y la previsión de líderes y encargados de formular políticas, como custodios de la salud pública.

La sección que sigue, proporciona guías y recomendaciones a las autoridades de salud y a los encargados de formular políticas nacionales, sobre el proceso de establecimiento de metas y prioridades en el uso de vacunas y antivíricos disponibles.

3.1 Determinación de metas y prioridades

En la determinación de metas y la elección de prioridades será necesario considerar temas logísticos, éticos, morales, culturales, legales y de otro tipo, que surgen cuando se toman decisiones para asignar recursos escasos. Por consiguiente, es esencial que las autoridades de salud nacionales trabajen en estrecha colaboración con otros grupos sectoriales públicos y privados, cuya función e interés sea la protección de la salud pública.

Los países considerarán la posibilidad de crear un comité consultivo técnico con representación amplia. El comité informará a los encargados de formular políticas sobre las metas y las prioridades, así como sobre las vías para mejorar el suministro de vacunas y antivíricos².

El comité técnico enumerará primero todas las metas que idealmente se debe alcanzar con los recursos disponibles, como:

- reducción de la mortalidad
- reducción de la morbilidad
- limitación de la perturbación social
- garantía del mantenimiento de sistemas de atención de salud
- garantía de la integridad de la infraestructura social
- limitación de las pérdidas económicas

Es útil declarar explícitamente las unidades para medir el éxito. Por ejemplo, la meta de reducción de morbilidad podría formularse como “reducción de morbilidad medida en años de vida saludable perdidos” o los “años de vida ajustados por discapacidad perdidos”.

² Para mayor información: Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning WHO/CDS/CSR/EDC/99.1. En español: Plan preparativo de la OMS para una pandemia de influenza. Función de la OMS y recomendaciones para las medidas nacionales antes y en una pandemia. (Documento en revisión).

Cuando se establezcan metas, también puede resultar útil identificar subconjuntos de población, como el personal médico, los servicios de respuesta ante situaciones de emergencia y los dirigentes, que requieren una protección prioritaria debido a su función en la respuesta antipandémica. La definición de estos subgrupos será flexible, lo que permitirá realizar cambios en el personal crítico basándose en las probables situaciones hipotéticas de exposición. Sin embargo, cuando se identifiquen, es importante analizar las posibles consecuencias prácticas (financieras, políticas, éticas y de salud). Por ejemplo, si se determina que un grupo debe recibir profilaxis o tratamiento prioritario, ¿los miembros de su familia también estarán sujetos a atención prioritaria? Cuando se formulen las metas, se establecerá un debate sobre las medidas que se consideren equitativas y esenciales para cada país.

Será difícil alcanzar simultáneamente todas las metas, ya que es probable que haya escasez de vacunas y antivíricos. Por consiguiente, las personas encargadas de planificación y formulación de políticas, establecerán prioridades para dichas metas. Esto facilitará la distribución de abastecimiento de forma óptima. La estrategia para alcanzar las metas prioritarias también se verá muy influida a medida que se extienda la pandemia y se haga evidente su epidemiología, en lo que se refiere a quién enferma y quién muere.

Para definir y priorizar las metas, los asesores y los encargados de formular políticas necesitarán las estimaciones de la repercusión de una pandemia, incluido el número de personas que pueden enfermar (por edad y grupo de riesgo) y las consecuencias sociales y económicas de su enfermedad (recursos médicos usados para tratamientos, costos de tratamientos, pérdidas en productividad y funciones sociales). Tales estimaciones de la repercusión son importantes para asignar recursos para planificación y respuesta ante una pandemia. Por tanto, existe la necesidad de recopilar datos a partir de los cuales se puedan hacer estimaciones, como el costo medio de un caso de influenza (incluido el valor de la pérdida de productividad) y el costo de la distribución y administración de vacunas y antivíricos. Para valorar completamente las limitaciones actuales del suministro, los encargados de formular políticas también necesitan saber quiénes y cómo obtienen actualmente las vacunas.

A la hora de priorizar las metas, el comité consultivo técnico considerará los aspectos prácticos, como la logística, para lograr realmente una meta dada e identificar las metas en los grupos prioritarios. Puede ser útil usar modelos matemáticos para generar posibles situaciones de la repercusión y del beneficio conseguido con las intervenciones propuestas. Estas situaciones hipotéticas describirán quiénes podrían enfermar, qué les ocurriría y la repercusión atenuante de las intervenciones propuestas. Se han publicado unas cuantas situaciones hipotéticas para los países industrializados. Sin embargo, no se dispone fácilmente de situaciones hipotéticas apropiadas para los países en desarrollo.

3.2 Guías para el uso de vacunas en una pandemia

La vacunación es el medio principal para prevenir la influenza. Al principio de una pandemia, el abastecimiento de vacunas puede ser limitado o inexistente. Esto se debe a que el surgimiento de una pandemia es impredecible, no se puedan hacer reservas de vacunas y la producción de éstas sólo puede iniciarse una vez que se ha identificado el virus pandémico. Con la tecnología actual, es improbable que las primeras dosis de vacunas estén disponibles en los primeros meses de la pandemia. Un país que no está produciendo la vacuna es difícil que pueda garantizar su suministro. La planificación prospectiva será necesaria para aumentar la probabilidad de que las vacunas sean cada vez más disponibles a medida que se desarrolla una pandemia. Por consiguiente, es necesario definir las prioridades nacionales o regionales para hacer un uso racional del abastecimiento existente, conforme a objetivos determinados. Estos pueden diferir de las prioridades interpandémicas.

3.2.1 Consideraciones generales

- Lo ideal es que haya vacunas suficientes para toda la población. Sin embargo, dado que el abastecimiento de vacunas es limitado, es preciso establecer prioridades respecto a la vacunación, antes de una pandemia.
- La producción y el uso de vacunas en el período interpandémico influirán en su disponibilidad en la pandemia, al mejorar la infraestructura para la producción y la administración de vacunas, así como la familiaridad del público y de los profesionales con la vacuna contra la influenza.
- Las estrategias serán suficientemente flexibles para dar cabida a diferentes situaciones epidemiológicas (incluidas las ondas pandémicas posteriores) y grados de disponibilidad de las vacunas.
- Se estimarán la demografía y el tamaño de grupos prioritarios (por categorías laborales, de edad y riesgo de enfermedad).
- Probablemente se necesiten dos dosis de vacuna por persona para lograr una protección adecuada en una situación pandémica. La implicación en cuanto a la planificación es que esos países probablemente necesiten doble cantidad de vacunas.
- Los países determinarán cómo obtener con anticipación las vacunas para una pandemia.
- Se desarrollarán previamente los mecanismos para distribuir eficientemente las vacunas y vigilar su inocuidad y eficacia.

A continuación se indican las pautas generales para asistir a los países o regiones a crear estrategias para abordar las cuestiones de abastecimiento y establecer prioridades.

3.2.2 Determinación de grupos prioritarios

Con la tecnología presente, la capacidad actual de producción a escala mundial de vacunas contra la influenza puede cubrir a menos de 5% de la población del planeta. Se reconoce que podría haber disparidades extraordinarias en el suministro de vacunas, especialmente en los países sin capacidad de fabricación, para los que no existen soluciones fáciles.

Las consideraciones para el uso dirigido de vacunas serán diferentes para cada país, no sólo debido a las diferencias en la disponibilidad de vacunas y recursos para su administración, sino también a las diferencias en la estructura de la población y en la organización de servicios esenciales. Además, las prioridades de vacunación pueden ser diferentes de las que se tienen para el período interpandémico. Se definirá claramente el medio para identificar a los grupos prioritarios. Los principios generales para establecer las metas principales de la respuesta antipandémica y la priorización del uso de vacunas y antivíricos se describen en la sección 3.1 Determinación de metas y prioridades.

Las estrategias a continuación son ejemplos de metas para uso de vacunas y se ofrecen sólo como orientaciones para la planificación. Algunos países las han adoptado en orden descendente de prioridad. Sin embargo, tienen que ajustarse en cada país o región en función de las necesidades y las circunstancias epidemiológicas locales.

Proveedores de servicios esenciales, incluidos los trabajadores de salud

Meta: *Mantener los servicios esenciales.*

La definición de servicios que se consideran "esenciales" variará de un país a otro. La intención de la vacunación de estos individuos sería permitirles que continúen prestando servicios, incluida la atención de salud a aquellos que la necesiten. Dado que lo más probable es que el abastecimiento de vacunas sea inadecuado, puede ser necesario establecer prioridades dentro de cada categoría de trabajadores de servicios esenciales.

Grupos con alto riesgo de muerte y complicaciones graves que requieren hospitalización

Meta: *Prevenir o reducir las defunciones y los ingresos hospitalarios.*

En el período interpandémico, las personas con enfermedades subyacentes o con una edad más avanzada son las que tienen mayor probabilidad de sufrir enfermedades graves o de fallecer³. En comparación con un brote ordinario, en una pandemia es más probable que los individuos previamente sanos tengan un desenlace grave. Sin embargo, siguen siendo los individuos de "grupos de alto riesgo" los que estén en mayor riesgo de hospitalización y de muerte. La vacunación se orientará a estas personas y el objetivo es prevenir dichos acontecimientos. Existen personas de 65 años de edad o mayores, que sufren una enfermedad de alto riesgo (véase anteriormente). Las personas más jóvenes con enfermedades subyacentes también tienen mayor riesgo de morbilidad grave y de mortalidad. Debido a las dificultades en la asignación de prioridades basándose en las enfermedades crónicas, a menudo se usa la edad como un sustituto para identificar a quienes tienen mayor riesgo de complicaciones. Sin embargo, se deben considerar las características epidemiológicas de la pandemia, ya que pueden variar los principales grupos de población afectados.

Personas sin factores de riesgo de complicaciones

Meta: *Prevenir o reducir la morbilidad.*

Este es el grupo mayor e incluiría a los adultos y a los niños sanos. La meta principal de la vacunación de este grupo sería doble: reducir la demanda de servicios médicos y permitir que estas personas prosigan sus actividades cotidianas normales. Esto es particularmente importante para los adultos que trabajan. La ausencia simultánea de un gran número de individuos de su lugar de trabajo puede producir grandes trastornos, incluso entre personal que no sea esencial. Los establecimientos médicos también pueden verse superados por la demanda, incluso en el caso de servicios ambulatorios. Esto puede comprometer la atención de las personas que sufran complicaciones. Aunque es posible que el ausentismo escolar no tenga la repercusión económica y perturbadora directa de la enfermedad en los adultos, podría tener ese efecto indirectamente, y quizás sería necesario atender a los niños enfermos. No existen pruebas de que el uso de vacunas inactivadas en los niños reduzca la diseminación de una pandemia en la comunidad y no se recomienda esta estrategia.

La decisión de vacunar a los adultos y los niños sanos podría estar justificada por las razones ya dadas. Sin embargo, para ambos grupos, habría que usar una cantidad mucho mayor de vacuna para prevenir la hospitalización y la muerte en el caso de las personas de edad avanzada y las personas con enfermedades subyacentes, debido a las consideraciones

³ Individuos de la comunidad (adultos y niños mayores de 6 meses de edad) que sufran enfermedades cardiovasculares, pulmonares, metabólicas o renales crónicas o estén inmunodeprimidos.

demográficas y a las diferencias en los riesgos. A fin de cuentas, la decisión de vacunar a los individuos sanos depende de si se cuenta con abastecimiento adecuado de vacunas.

3.3 Guías para el uso de antivíricos en una pandemia

3.3.1 Consideraciones generales

- Los antivíricos son eficaces tanto para el tratamiento como para la profilaxis y son un complemento importante de la vacunación como estrategia para controlar la influenza.
- El abastecimiento actual de antivíricos es muy limitado y la capacidad para hacer frente a un gran aumento de la demanda es insignificante. *A menos que un país haya hecho una reserva, no contará con antivíricos para utilizarlos en una pandemia.*
- En una pandemia, los antivíricos podrían tener una repercusión beneficiosa significativa al reducir la morbilidad y la mortalidad. Dado que es poco probable que la vacuna esté disponible en los primeros meses de la pandemia, los antivíricos serán la única intervención específica del virus en la respuesta inicial.
- La protección que brindan los antivíricos es prácticamente inmediata y no interfiere con la respuesta a la vacuna contra la influenza inactivada.
- El uso de antivíricos en una pandemia debe tener en cuenta la epidemiología de la pandemia, en particular los grupos afectados más gravemente.
- La sincronización del uso de antivíricos en una pandemia, debe ser guiada por los datos derivados de la vigilancia local.
- No se recomienda la profilaxis masiva de niños para “controlar” una pandemia.
- **La información acerca de las características de eficacia, efectos secundarios y costos de fármacos disponibles, se usará para seleccionar los medicamentos antivíricos específicos para la profilaxis o el tratamiento.**

Existen diferencias importantes entre las dos clases actuales de antivíricos en lo que respecta a la farmacocinética, los efectos secundarios, la resistencia a los antivíricos y los costos (véase el anexo 5). Las características del medicamento se tendrán en cuenta en su selección. Se preferirán los inhibidores de la neuraminidasa, siempre que se disponga de ellos.

3.3.2 Opciones para el uso de antivíricos

Las opciones para el uso de antivíricos dependen del tamaño del abastecimiento disponible y de grupos en los que se pretende utilizar los antivíricos, así como también las metas específicas que se deben lograr en la respuesta antipandémica.

Las opciones principales son:

Profilaxis

- Profilaxis a largo plazo (prevención) de las poblaciones definidas, por el tiempo de duración de una onda de actividad pandémica (mínimo de cuatro semanas)
- Profilaxis en brotes en instituciones cerradas (generalmente de dos semanas de duración)

- Protección de individuos en el período comprendido entre vacunación y desarrollo de la protección (podría oscilar entre dos y seis semanas, dependiendo de si se recomienda una o dos dosis de vacuna)
- Profilaxis de personas después de exposición a la influenza pandémica (aproximadamente una semana por ciclo)

Tratamiento

- Personas enfermas en las que se puede iniciar el tratamiento en las 48 primeras horas de la enfermedad
- Personas expuestas con contraindicación de vacuna de influenza

En general, la profilaxis tiene mayor probabilidad que el tratamiento de prevenir las complicaciones graves de influenza, dado que impide en primer lugar, que surjan casos. Sin embargo, el uso de antivíricos con fines profilácticos requerirá un suministro de medicamentos mucho mayor. **En el caso de países en los que el costo de las reservas de antivíricos sería prohibitivo, se hará hincapié en usarlos como *tratamiento*, mientras que la vacunación será el método principal de profilaxis.**

3.3.3 Determinación de grupos prioritarios

Al igual que las vacunas, los planes para el uso de antivíricos pueden variar de un país a otro debido a las diferencias en las metas, la disponibilidad de antivíricos y los recursos para adquirirlos, que son propios de cada país. Asimismo, las opciones para el uso de antivíricos son más complicadas que para las vacunas, si se consideran costo, efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Las prioridades en el uso de antivíricos pueden diferir de aquellas para el período interpandémico.

Se ofrecen las siguientes estrategias posibles, como guía general para la planificación. Sin embargo, cada país tendrá que elegir su propia estrategia dependiendo de sus prioridades y de las metas y los recursos específicos de respuesta antipandémica.

Proveedores de servicios esenciales, incluidos los trabajadores de salud (profilaxis o tratamiento)

Meta: *Mantener los servicios esenciales y apoyar la capacidad de responder a una pandemia.*

La definición de servicios que se consideran "esenciales" variará de un país a otro. El personal de atención de salud se encuentra en una posición única de exposición a personas infectadas por el virus de influenza, de transmisión de la infección a personas muy vulnerables y de asistencia a personas enfermas. Otros ejemplos son ciertos servicios comunitarios, como bomberos y policías y las personas que intervienen en la fabricación o distribución de vacunas.

Grupos con alto riesgo de muerte y de complicaciones graves que requieren hospitalización (profilaxis o tratamiento)

Meta: *Reducir la mortalidad y la morbilidad grave.*

La profilaxis o el tratamiento temprano de las personas con enfermedades de alto riesgo podría realizarse en varias situaciones diferentes, como, por ejemplo:

- personas de alto riesgo que viven en la comunidad
- brotes en poblaciones institucionales de alto riesgo

- tratamiento de pacientes hospitalizados gravemente enfermos (pero no se ha demostrado la eficacia de esta estrategia)
- profilaxis de individuos de alto riesgo, entre la vacunación y el desarrollo de la protección
- tratamiento de pacientes con contraindicación de vacuna de influenza

Personas sin factores de riesgo conocidos para complicaciones por influenza (tratamiento)

Meta: *Reducir la morbilidad y la utilización de recursos asistenciales de salud, incluido el uso de antibióticos*

Esta estrategia sería difícil y costosa de ejecutar porque requeriría de abastecimiento significativo de antivíricos y acceso rápido a la asistencia. Sin embargo, también es más probable que este enfoque limite las pérdidas económicas y la perturbación social asociada tradicionalmente a una pandemia.

4. Recomendaciones

Una vez que comienza una pandemia es demasiado tarde para realizar todas las actividades clave que se requieren para reducir al mínimo su repercusión. Por consiguiente, la planificación y la ejecución de preparativos deben comenzar ya. Las *Guías para el uso de vacunas y antivíricos* (sección 3) tienen por base la realidad actual del suministro de vacunas y antivíricos y la capacidad de respuesta antipandémica, a escala nacional y regional. Las recomendaciones a continuación, que siguen las actividades prioritarias identificadas por el Programa Mundial de Influenza (anexo 3), destacan las acciones que son particularmente importantes para mejorar la disponibilidad y el uso de vacunas y antivíricos en la próxima pandemia de influenza que, por tanto, aumentarán las opciones de gestión de encargados de establecer políticas.

4.1 Recomendaciones para la determinación de metas

- Al elaborar un plan de respuesta frente a la influenza pandémica, cada país fijará cuanto antes las metas y las prioridades para distribuir y usar los recursos escasos, como vacunas y antivíricos. Es preferible establecer un primer grupo de metas e identificar una prioridad máxima en dos años.
- Las autoridades de salud y los planificadores deben tomar la delantera en promover la concientización sobre la amenaza planteada por la influenza pandémica, los factores que limitan actualmente el suministro de vacunas y antivíricos y las implicaciones de tales limitaciones. También irán adelante en cuanto a planificar la respuesta.
- La planificación debe ser un esfuerzo colectivo, que incluya a representantes de muchos organismos gubernamentales y otros sectores de la sociedad.
- Al establecer metas y prioridades, tanto a nivel nacional como mundial, se deberá tener en cuenta la distribución equitativa de recursos, inevitablemente escasos.
- Se alienta a los países que actualmente no disponen de datos epidemiológicos y económicos sobre la influenza a que determinen la sobrecarga por influenza en sus naciones. Sin tales datos, será difícil fijar las metas y prioridades.
- Para ayudar al proceso de establecimiento de metas y prioridades, se desarrollarán situaciones hipotéticas que describan la posible repercusión de una pandemia de

influenza, incorporando las estimaciones del impacto de las intervenciones propuestas.

- La medición de las intervenciones propuestas (eficacia, repercusión) se realizará y usará como directriz para modificar los planes antipandémicos nacionales para brotes futuros.

4.2 Vacunas

4.2.1 Recomendaciones para autoridades nacionales y fabricantes de vacunas

- Ampliar el uso interpandémico de las vacunas para mejorar su capacidad de producción.
- Considerar la posibilidad de establecer una capacidad de fabricación de vacunas en los países que carecen actualmente de ellas.
- Establecer o mejorar la administración de vacunas y los sistemas de vigilancia.
- Garantizar los acuerdos nacionales e internacionales entre las autoridades de salud y los fabricantes de vacunas, para el suministro de vacunas antipandémicas.
- Tratar las cuestiones de responsabilidad que surjan con la inmunización masiva cuando se utilice una nueva vacuna antipandémica con características desconocidas, en lo que se refiere a los efectos secundarios.
- Tratar los temas de propiedad intelectual asociados a la introducción de nuevas tecnologías, como la genética inversa, en la producción de vacunas.
- Desarrollar procedimientos rápidos para concesión de licencias y ensayo de las vacunas actuales y nuevas, así como nuevas estrategias de vacunación, incluido el uso de nuevos formatos, como los viales de dosis múltiples.

4.2.2 Recomendaciones para colaboración internacional

- Respalda la cooperación internacional o regional para mejorar el abastecimiento de vacunas para todos los países, tanto si son o no productores. Esto puede incluir transferencia de tecnologías para producción local, adquisición conjunta, fondo rotatorio para adquisiciones u otros mecanismos esenciales.

4.2.3 Recomendaciones para investigación

- Las autoridades públicas apoyarán la evaluación de diferentes tipos de vacuna (con virus completo/fraccionado, con adyuvante/sin él, cultivo celular) y diferentes estrategias de vacunación (una/dos dosis, dosis diferentes) empleando vacunas preparadas a partir de subtipos diferentes de hemaglutinina.
- Evaluar las técnicas de genética inversa para la creación de virus vacunales seguros y productivos, a partir de subtipos diferentes de hemaglutinina.
- Crear bancos de reactivos (virus vacunales y reactivos para analizar la actividad vacunal) correspondientes a subtipos diferentes de hemaglutinina.
- Evaluar los métodos de vacunación nuevos, como el sin aguja, que serían más convenientes para la inmunización masiva y mejorarían la respuesta inmunitaria.

4.3 Antivíricos

4.3.1 Recomendaciones para autoridades nacionales

- En función de sus metas y recursos de respuesta antipandémica, los países se plantearán la creación de planes para garantizar la disponibilidad de antivíricos.
- Los países que están considerando el uso de antivíricos como parte de su respuesta antipandémica, deberán hacer aprovisionamiento de los mismos en forma anticipada, dado que el abastecimiento actual es muy limitado.
- Si se prevé utilizar antivíricos, los países establecerán mecanismos y procedimientos para distribuirlos eficientemente y controlar su seguridad y eficacia. Además, se vigilará la susceptibilidad a los antivíricos de las cepas de virus de influenza circulantes.

4.3.2 Recomendaciones para investigación

La investigación se llevará a cabo en varias áreas, que incluyen:

- dosis y duración mínimas eficaces de tratamiento o profilaxis
- reducción de complicaciones graves de influenza, como neumonía, así como ingresos hospitalarios por el uso de antivíricos
- eficacia comparativa de los inhibidores de M2 y de la neuraminidasa
- posología apropiada y efectos secundarios en poblaciones de alto riesgo seleccionadas, como lactantes, mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas y ancianos con enfermedades subyacentes
- si la administración de antivíricos mitiga la respuesta a vacunas de influenza con virus atenuados
- mecanismos de resistencia a antivíricos para ambas clases de fármacos y evaluación de las consecuencias biológicas de la resistencia (ineficacia, virulencia)
- período de validez de antivíricos y materias primas.

4.4 Vigilancia

Los Estados Miembros deben apoyar y promover el fortalecimiento de la vigilancia nacional e internacional de influenza, como se recomienda en el Programa Mundial de Vigilancia y Control de Influenza (anexo 3). Es esencial potenciar la red mundial de influenza de la OMS, si se pretende proporcionar cobertura mundial integral para la alerta temprana del surgimiento de nuevos virus con capacidad pandémica. Es esencial ampliar la vigilancia de influenza en los animales e integrarla a la de los seres humanos, para comprender las amenazas para la salud que plantean los virus de influenza animales y prepararse para ello. La detección y caracterización rápida de virus pandémicos facilitará la producción de vacunas y aportará la información necesaria para orientar las estrategias de intervención con vacunas y antivíricos.

Anexo 1. Influenza pandémica⁴

Los virus de influenza causan epidemias de temporada y, muy ocasionalmente, pandemias. La palabra pandemia (del término griego *pan*, que significa “todo”, y *demós*, que significa “personas”) describe una epidemia que afecta a toda la población. Generalmente, es necesario que se produzcan varias ondas de infecciones, a lo largo de unos pocos años, antes de que la mayoría de la población del mundo se vea afectada por la influenza pandémica.

Los virus de influenza son virus ARN con cubierta, que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y contienen un genoma segmentado. Hay tres tipos de virus de influenza: A, B y C. Los tipos A y B causan brotes generalizados de influenza casi todos los años. Los virus de influenza A y B cuentan con dos glucoproteínas de superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Los virus de influenza A se dividen en función de las diferencias de sus glucoproteínas superficiales y los genes que las codifican. En el caso del virus de influenza A, se han identificado 15 subtipos HA (H1-H15) y 9 subtipos NA (N1-N9). En cuanto a los virus de influenza B, sólo se ha identificado un subtipo HA y otro NA. Los virus de influenza B no se dividen en subtipos ni producen pandemias. El virus de influenza C se asocia a infecciones esporádicas, a menudo asintomáticas, con escasa o nula mortalidad, por lo que no constituye un problema de salud pública.

El huésped y el reservorio natural de los 15 subtipos HA y 9 subtipos NA del virus de influenza A son las aves acuáticas silvestres. Desde 1900, los virus con sólo tres HA (H1, H2 y H3) y dos NA han establecido linajes estables en los seres humanos; los virus con dos HA (H1, H3) y dos NA (N1, N2) se han establecido en los cerdos. Los virus con dos HA (H3, H7) y dos NA (N7, N8) han formado linajes en caballos. Se han documentado casos de infecciones esporádicas en visones, ballenas y focas.

Las pandemias y las epidemias de influenza en los seres humanos surgen como resultado de cambios en las glucoproteínas de superficie que se denominan “cambio antigénico” (variación mayor) y “deriva antigénica” (variación menor). La aparición de brotes repetidos de influenza A y B en los períodos interpandémicos se debe a una acumulación de mutaciones de genes que afectan a la naturaleza antigénica de HA y NA, la denominada “deriva antigénica”, que permite que el virus evada el reconocimiento inmunitario. Con la “deriva antigénica”, se desarrollan nuevas cepas del virus de influenza que se relacionan antigénicamente con las que circularon en las epidemias previas. Las tasas de deriva antigénica dependen de la estabilidad genética del virus y de la presión inmunitaria. Debido a la deriva antigénica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) examina la composición de las vacunas interpandémicas dos veces al año.

La influenza pandémica es el resultado del “cambio antigénico” y sólo ocurre con el virus de influenza A.

El cambio antigénico incluye una modificación abrupta en los antígenos HA y posiblemente en los NA, que son totalmente diferentes de los que anteriormente circularon en los seres humanos en muchos años. Un “cambio antigénico” conlleva la aparición de un virus totalmente nuevo, que se diferencia serológicamente de virus anteriores y que no hubiera podido surgir a partir de ellos por una mutación. Es probable que se produzca una pandemia cuando grandes sectores de la población de todo el mundo carezcan de inmunidad frente al virus nuevo (es decir, carecen de anticuerpos frente a HA del virus nuevo o los tienen en escasa cantidad) y se transmita fácilmente de persona a persona produciendo enfermedades.

⁴ Este documento fue preparado por el profesor Karl Nicholson (véase la lista de participantes) con la inclusión de las observaciones de los asistentes a la reunión sobre Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza, Ginebra, 2 al 4 de octubre de 2002.

Se considera que una pandemia es inminente cuando el virus nuevo se disemina rápidamente, más allá de la comunidad en la que se identificó por primera vez.

Existen tres vías por las que pueden surgir virus con capacidad pandémica: reordenación genética, transferencia directa del virus de animales a seres humanos y recirculación de virus:

- **Reordenación genética** La naturaleza segmentada del genoma del virus de influenza A, que contiene ocho genes, facilita la reordenación genómica, llegando a 256 combinaciones de genes en la coinfección. La reordenación de segmentos génicos en las infecciones mixtas de virus de influenza A humanos y aviarios de diferentes subtipos, ha dado lugar periódicamente a nuevas cepas pandémicas. En 1957, el virus pandémico de influenza asiática A/H2N2 adquirió tres segmentos génicos (PB1, HA y NA) del acervo génico de influenza aviaria de patos silvestres y mantuvo otros cinco genes de la cepa H1N1 que circulaba en los seres humanos. Se suponía que los cerdos domésticos servían como “mezcladora” intermedia para algunos virus humanos y aviarios, porque el epitelio respiratorio de los cerdos posee receptores del ácido siálico para ambos virus, aviarios y humanos. Característicamente, han surgido cepas que recientemente experimentaron cambios genéticos en el sudeste de Asia, donde las prácticas de cría de animales permiten que las aves de corral, patos, cerdos y seres humanos estén en contacto directo, haciendo posible este proceso.
- **Transferencia directa del virus de animales a seres humanos** Ocasionalmente se han detectado virus aviarios y porcinos en los seres humanos. En 1976, ocurrió un brote localizado de influenza porcina con un caso de muerte, en el personal militar de Fort Dix (Estados Unidos de América). También se han notificado casos esporádicos de influenza porcina que afectó a seres humanos, produciendo algunas muertes. Hasta hace poco, se consideraba que la influenza no podía transmitirse a los seres humanos, ya que las cepas aviarias se unen preferentemente a los receptores de ácido siálico con enlaces α 2,3 galactosa, que no están presentes en las células del epitelio respiratorio humano. Sin embargo en 1980 y 1996, se aisló el virus aviario H7 en pacientes con conjuntivitis purulenta y en 1980 se asoció con conjuntivitis purulenta en otros cuatro casos. Aunque ninguno de estos seis casos sufrió síntomas respiratorios, un brote de influenza aviaria de alta patogenicidad producido por la cepa H7N7 en granjas de los Países Bajos, que comenzó a principios de febrero de 2003, se asoció a enfermedad respiratoria mortal en uno de 82 casos humanos que se produjeron hasta el 21 de abril. En 1997, un brote de influenza aviaria producido por la cepa A/Hong Kong/97 en seres humanos causó seis muertes en 18 ingresos hospitalarios. La infección de seres humanos por un virus nuevo de influenza aviaria fue precedida por la circulación de virus H5N1 de alta patogenicidad en aves de corral en Hong Kong. El brote humano producido por H5N1, que precedió inmediatamente a las infecciones por los virus H1N1 y H3N1, suscitó la preocupación de que se produjera la reordenación genética en los seres humanos. En 1998, una vigilancia estricta en la vecina provincia de Guandong (China) permitió obtener nueve aislados de un virus nuevo aviario H9N2 de pacientes con enfermedad tipo influenza. En 1999, también se aislaron en Hong Kong virus aviarios H9N2 de aspirados nasofaríngeos de dos niños. La infección por el virus de influenza aviaria H5N1 se confirmó en dos miembros de una familia residente en Hong Kong en 2003. Actualmente, el virus aviario H5N1 ha sido implicado en las muertes humanas que se han producido en Vietnam. Hasta la fecha, las pruebas indican que los virus aviarios no se transmiten fácilmente de persona a persona.
- **Recirculación vírica** Por el examen de muestras de sangre de personas de distintas edades, se puede demostrar si un subtipo particular del virus de influenza circuló previamente y, en su caso, aproximadamente cuando dejó de hacerlo. Este análisis, denominado seroarqueología, respalda la teoría de la recirculación vírica, que propone que sólo ciertos subtipos HA son capaces de producir infección sostenida y

transmitirse en seres humanos. La seroarqueología ha demostrado, más allá de cualquier duda razonable, que los subtipos H2 y H3 circularon entre los seres humanos durante los siglos XIX y XX. Además, el subtipo H1, que circuló en el género humano en el período de 1918 a 1957, volvió a surgir o se “recicló” en 1978. El análisis de ARN de virus aislados en la epidemia de 1977-1978 demostró que el virus se relacionaba más estrechamente con los virus aislados en 1950 que con las cepas aisladas después de esa fecha. Si se acepta la teoría del reciclaje, será preciso dar una explicación para el estado latente o persistente del virus de influenza en muchos años. Debido a la deriva antigénica, se supuso que el virus H1N1 tenía que haber resurgido a partir del estado congelado en la naturaleza o algún otro sitio. Sin embargo, existen pruebas de que los virus de influenza pueden mantenerse sin variaciones en períodos prolongados en los cerdos, que pueden servir como reservorio para la infección humana.

Las experiencias anteriores indican que no hay regularidad en las pandemias ni base fiable para predecir dónde y cuándo es posible que surjan. En el siglo XX, ocurrieron a intervalos relativamente largos e impredecibles, de nueve a treinta y nueve años, en 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H3N2) y en menor grado en 1977 (H1N1). En 1957, el virus H2N2 reemplazó completamente al anterior H1N1 y en 1968 fue reemplazado a su vez por el H3N2. La reaparición del virus H1N1 en 1977 no causó una “auténtica” pandemia, ya que muchas de las personas que nacieron antes de 1957 tenían inmunidad parcial. Además, el virus H1N1 no reemplazó al virus H3N2. Desde 1968, ambos subtipos (H1N1 y H3N2) han circulado junto con el virus de influenza B, produciendo brotes interpandémicos en los seres humanos.

La pandemia producida por el virus H1N1 en 1918-1919 fue la más devastadora de la historia, con una mortalidad total de 40-50 millones. En Estados Unidos, acabó con la vida de 550.000 personas, lo que representa aproximadamente 0,5% de la población. En Escocia, murió uno de cada 200 a 300 habitantes. En Inglaterra y Gales se produjeron 200.000 fallecimientos y en diciembre de 1918 se estimó en la India británica un exceso de muertes de 4,9 millones (aproximadamente 2% de la población total), la mayoría ocurrió en un período de dos meses. En comparación, la mortalidad en la pandemia de influenza “asiática” de 1957 por la cepa H2N2 fue moderada. En Inglaterra y Gales, se calculó que la mortalidad fue de 33.000 defunciones. En Estados Unidos, se atribuyeron 80.000 fallecimientos a la influenza en las epidemias de 1957-1958 y 1960, produciéndose casi la mitad en los primeros meses de la epidemia de 1957-1958. En la pandemia de “Hong Kong” de 1968 por la cepa H3N2, se estima que en Estados Unidos se produjeron unas 30.000 defunciones. En Gran Bretaña, se estimó que la mortalidad fue de 30.000 fallecimientos aproximadamente. Las pandemias de 1957 y de 1968 afectaron a personas de cualquier edad, observándose el mayor exceso de mortalidad entre los ancianos y personas de cualquier edad que sufrían enfermedades médicas subyacentes. El resurgimiento del virus H1N1 en 1977, afectó principalmente a personas jóvenes y el brote fue benigno en comparación con los episodios de 1957 y de 1968. En muchos países no se tienen datos sobre mortalidad por influenza pandémica pero, como demuestra el brote producido por el virus de influenza A (H3N2) similar a la cepa A/Panamá/2007/97 en Madagascar en agosto de 2002, puede ser mayor en sociedades con superpoblación, malnutrición y acceso deficiente a la atención de salud.

La velocidad de propagación de las pandemias puede ser alarmante. En la pandemia asiática y la de Hong Kong de 1957 y 1968, la diseminación del virus en Europa y Norteamérica se produjo tres o cuatro meses después de que se hicieran los primeros aislamientos del virus en el sudeste de Asia. Fue más rápida la diseminación intercontinental en 2003 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS en inglés). La apertura del turismo a escala mundial y el aumento considerable reciente en el transporte de pasajeros por vía aérea y las comunicaciones terrestres en la mayor parte del mundo, pueden acelerar la propagación de influenza pandémica. Una característica común de las pandemias es que las ondas sucesivas de la infección son de más gravedad. Aunque las vacunas no están disponibles en la primera

onda de una pandemia completamente desarrollada, su disponibilidad para las posteriores aún será enormemente beneficiosa.

Además de las pandemias, ha habido varias “pandemias falsas” y “alarmas pandémicas”. Ocasionalmente, las mutaciones genéticas asociadas a la deriva antigénica pueden ser tan profundas, como en 1947, que un subtipo establecido causa una “pandemia falsa” grave, a escala mundial. Las vacunas inactivadas que se habían introducido recientemente ya no eran protectoras. En el invierno de 1950-1951, las epidemias del virus H1N1 alcanzaron proporciones importantes en toda Europa, causando 50.000 defunciones sólo en el Reino Unido.

Una “alarma pandémica” o “falsa alarma” ocurre cuando se aísla un virus nuevo de seres humanos, pero no logra difundirse ni causa una enfermedad diseminada. La respuesta de salud pública a una falsa alarma puede tener importantes costos sociales. Por ejemplo, el brote de influenza porcina producido en 1976 por la cepa H1N1 en los reclutas de Fort Dix (Nueva Jersey, Estados Unidos) supuso la producción de 150 millones de dosis de vacuna y la inmunización de 45 millones de personas. En diciembre de 1997, se sacrificaron todos los pollos de Hong Kong (aproximadamente 1,5 millones); en primer lugar, para prevenir la transmisión a los seres humanos de influenza aviaria por la cepa H5N1 y en segundo lugar, para impedir una reordenación genética en los seres humanos que diera lugar a una cepa más transmisible. Toda la población avícola del territorio fue sacrificada una vez más cuando resurgió en mayo de 2001 el virus de alta patogenicidad de la cepa A/Hong Kong/97 (H5N1) en pollos. Posteriormente, se sacrificó a 900.000 aves en febrero de 2002 y 30.000 en abril del mismo año.

Los acontecimientos históricos demuestran que la detección de un subtipo nuevo del virus de influenza del ser humano, puede convertirse en una emergencia de salud pública, aunque las pandemias subsiguientes se asemejen a los episodios de 1957 y 1968 más que a la calamidad de 1918. Las pandemias pasadas han surgido de forma impredecible y con pocos signos de alerta, lo que destaca la necesidad de una vigilancia mundial constante e intensiva y de elaborar planes de contingencia flexibles, que sean capaces de responder eficazmente a una amenaza pandémica.

Las vacunas contra la influenza son el método más rentable de prevención y reducción de la gravedad de influenza, pero la preparación de las vacunas actuales puede llevar más tiempo del que se dispone antes de que surjan los primeros ataques de la pandemia. Los fármacos antivíricos, amantadina, zanamivir y oseltamivir, son otro medio para controlar la influenza, pero debido a su costo y disponibilidad es probable que desempeñen una función importante aunque limitada. La OMS y algunos países desarrollados han creado planes antipandémicos, pero algunas de las cuestiones tratadas no tienen en cuenta las circunstancias de las regiones no desarrolladas del mundo. Este documento será actualizado regularmente en función de logros científicos y socioeconómicos importantes para el control de influenza pandémica.

Anexo 2. Lista de participantes

Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza

2 al 4 de octubre de 2002, Ginebra, Suiza

Dr. F. Barros*, Vigilancia Epidemiológica de Influenza, Centro Nacional de Epidemiología, Ministerio de Salud, SAS Q. 04 Bloco N, 70.059-000, Brasilia, DF, Brasil.

Dr. S. Chunsuttiwat, Centros para el Control de Enfermedades, Ministerio de Salud Pública, Tiwanond Road, 1000, Nonthaburi, Tailandia.

Dr. K. Fukuda, jefe, División de las Enfermedades Víricas y Rickettsiosis, División de Influenza, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, Estados Unidos de América.

Dr. A. Hampson, Centro Colaborador de la OMS para Referencia e Investigación de Influenza, 45 Poplar Road, 3052, Parkville, Australia.

Profesor F. G. Hayden, profesor, Medicina Interna y Anatomía Patológica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad de Virginia, P. O. Box 800473, Charlottesville, VA 22908, Estados Unidos de América.

Dr. L. Jennings, virólogo, Laboratorios de Salud de Canterbury, P.O. Box 151, Christchurch, Nueva Zelanda.

Dr. L. Kant, director general adjunto principal, jefe, División de Epidemiología y Enfermedades Transmisibles, Consejo Indio de Investigación Médica, Ansari Nagar, 110-029, Nueva Delhi, India.

Dr. H. Matter, director de departamento, División de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas, Oficina Federal Suiza de Salud Pública, Postfach, Hess Strasse 27 E, 3097, Liebefeld, Suiza.

Dr. M. I. Meltzer, economista principal de salud, NCID/DO/OS, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, Estados Unidos de América.

Dr. A. Monto, profesor de epidemiología, director, Bioterrorismo y Preparativos de Salud de Michigan, Escuela de Salud Pública, Departamento de Epidemiología, Universidad de Michigan, 109 Observatory Street, Ann Arbor, MI 48109-2029, Estados Unidos de América.

Profesor K. G. Nicholson, profesor, Enfermedades Infecciosas, Leicester Royal Infirmary, Departamento de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Infirmary Square, LE1 5WW, Leicester, Reino Unido.

Profesor A. D. M. E. Osterhaus, Instituto de Virología, Erasmus Universiteit, Centro Nacional de Influenza, Dr. Molewaterplein 50, P. O. Box 1738, 3000 DR, Países Bajos.

Dr. S. C. Park, profesor y director, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Corea, 126-1, 5-ka. Anam-dong, Sungbuk-ku, 136-705, Seúl, Corea.

Dr. G. C. Schild, ex director, National Institute for Biological Standards and Control, 17 Sunnyfield, Mill Hill, Londres, NW7 4RD, Reino Unido.

Dr. B. Schweiger, director, Centro Nacional de Referencia de Influenza, Instituto Robert Koch, Centro Nacional de Influenza, Nordufer 20, 13353, Berlín, Alemania.

Dr. R. Snacken*, Instituto de Salud Pública y Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, rue J. Wytsman 14, B-1050, Bélgica.

Dr. T. Tam (relator), médico especialista, División de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, División de Enfermedades Respiratorias, Health Canada, Tunney's Pasture, 0603 E1, Edifice LLCM, Ontario K1A 0L2, Canadá.

Dr. S. E. Tamblyn (presidente), oficial médico de salud, Unidad Sanitaria del Distrito de Perth, 653 West Gore Street, N5A 1L4, Stratford, Canadá.

Dr. M. Tashiro, director, Centro Colaborador de la OMS para Referencia e Investigación de Influenza, Departamento de Enfermedades Viricas y Control de Vacunas, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Gakuen 4-7-1, JP-208-0011, Musashi-Murayama-shi, Japón.

Profesor S. Tswana (vicepresidente), vicerrector en funciones, Bindura University of Science Education, P. B. 1020 Bindura, Zimbabwe.

Dr. J. Wood, National Institute for Biological Standards and Control, Blanche Lane, South Mimms, EN6 3QG, Potters Bar, Reino Unido.

Dr. D. Xiao, director, Departamento de Control de Enfermedades, Ministerio de Salud, NO. 1, Xizhimenwai South Rd., 100044, Beijing, República Popular de China.

Representantes de la Federación Internacional de Asociaciones de la Industria Farmacéutica

Dr. D. Fedson, director, Aventis Pasteur MSD, Medical Affairs, 8, Rue Jonas Salk, 69367 Lyon Cedex 07, Francia.

Dr. C. Schwabe, director médico internacional, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Influenza, Pharma Business Development & Strategic Marketing, PBA Bldg 74/4W, CH-4070 Basilea, Suiza.

Secretaría de la OMS

Dr. G. Rodier, director, Departamento de Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Transmisibles (CSR).

Dr. S. Lazzari, coordinador, Fortalecimiento de la Capacidad Nacional, Departamento de Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Transmisibles (CSR/NCS).

Dr. K. Stöhr (secretario de la consulta), jefe de proyecto, Programa Mundial de Influenza de la OMS, Fortalecimiento de la Capacidad Nacional (NCS-Influenza).

Sr. A. Costa, oficial técnico, Tecnología en Salud y Productos Farmacéuticos/Acceso a las Tecnologías (HTP/ATT).

Dr. J. Daviaud, oficial técnico, Tecnología en Salud y Productos Farmacéuticos/Acceso a las Tecnologías (HTP/ATT).

Dr. S. Lambert, Vacunas y Productos Biológicos/Garantía de Calidad e Inocuidad: Productos Biológicos (VAB/QSB).

Dr. P. Gavinio, Programa Mundial de Influenza de la OMS, Fortalecimiento de la Capacidad Nacional (NCS-Influenza).

Dr. N. Shindo (secretario de la consulta), Programa Mundial de Influenza de la OMS, Fortalecimiento de la Capacidad Nacional (NCS-Influenza).

Dr. W. Zhang, Programa Mundial de Influenza de la OMS, Fortalecimiento de la Capacidad Nacional (NCS-Influenza).

*** No pudo asistir.**

Anexo 3. Programa Mundial de Vigilancia y Control de Influenza

Antecedentes

Desde 1948, la Red de Vigilancia de Influenza de la OMS proporciona una base eficaz para la actualización anual de las formulaciones de vacunas contra la influenza y contribuye enormemente al conocimiento de la epidemiología de influenza.

Sin embargo, en respuesta al reconocimiento creciente de que es preciso hacer más en cuanto a prevención, vigilancia y control de influenza en todo el mundo, la OMS ha intentado plantearla como una amenaza importante de salud pública que tiene consecuencias económicas y de salud significativas en todo el mundo. La nueva campaña también responde a la necesidad de establecer conexiones más fuertes entre la vigilancia y el control de influenza, de conocer mejor la sobrecarga clínica y económica de la enfermedad y mejorar en gran medida el uso de vacunas y otras herramientas para prevención y control.

Con este fin, el Programa Mundial de Influenza de la OMS pidió que se presentaran propuestas para elaborar un Programa Mundial de Vigilancia y Control de Influenza.

Objetivos del programa mundial

- Proporcionar orientación imparcial y priorizada a todos los interesados sobre investigación y desarrollo, como también de las medidas nacionales o mundiales para el control de influenza.
- Reforzar la coordinación de actividades para control y vigilancia de influenza.
- Respalda la ejecución de las prioridades identificadas.
- Apoyar la promoción y la recaudación de fondos.

Cómo se desarrolló el programa mundial

El programa mundial se desarrolló con un espíritu de colaboración que comenzó con una convocatoria a propuestas en julio de 2001. Se recibieron más de cien, que formaron la base de un borrador que se divulgó por Internet en noviembre de 2001. A continuación se llevó a cabo un debate público a través de un grupo de discusión electrónico que permaneció activo hasta enero de 2002. En mayo de ese año, la OMS convocó a una consulta de expertos de influenza, virólogos, epidemiólogos, funcionarios de salud pública y representantes de la industria farmacéutica, para debatir y finalizar el primer programa mundial sobre vigilancia y control de influenza. El programa mundial fue adoptado por consenso.

Programa mundial

Fortalecer la vigilancia virológica y epidemiológica a nivel nacional e internacional

Existe una necesidad especial de apoyo a los países en desarrollo.

I. Mejorar e integrar la vigilancia virológica y de enfermedades

- Evaluar las actividades o instalaciones de Centros Nacionales de Influenza.
- Desarrollar métodos normalizados y capacitación para la vigilancia de laboratorio y de enfermedades (crear reactivos y manuales, impartir enseñanza y proporcionar pruebas de aptitud).
- Promover la vigilancia integrada basándose en datos clínicos y virológicos.
- Facilitar el transporte de aislados del virus de influenza o de muestras.
- Promover los Centros Nacionales de Influenza para recopilar datos adicionales (por ejemplo, hospitalización, uso de servicios de urgencias y mortalidad relacionados con influenza) en diferentes grupos de edad.
- Incorporar la vigilancia de la resistencia a los antivíricos.

La Red de Vigilancia de Influenza de la OMS debe utilizarse en forma más eficaz para mejorar la vigilancia mundial de influenza.

II. Ampliar la vigilancia virológica y de la enfermedad

- Identificar las brechas en la cobertura geográfica de la Red de Vigilancia de Influenza de la OMS y estudiar el uso de las redes de poliomielitis y de otras enfermedades, para ampliar la cobertura de la vigilancia.
- Investigar e integrar en el sistema de vigilancia de la OMS otras fuentes de muestras e información, incluidas las pruebas rápidas, pruebas comerciales y muestras de ensayos clínicos.
- Organizar reuniones regionales o mundiales para mejorar la vigilancia de laboratorio y de enfermedades y apoyar las interacciones entre laboratorios “hermanos”.

La expansión de la red mundial de influenza de la OMS es esencial para proporcionar cobertura mundial integral a las alertas que anticipan la aparición de variantes y cepas nuevas.

III. Ampliar la vigilancia de influenza animal e integrarla con la vigilancia de influenza humana

- Ampliar y formalizar la Red de Influenza Animal de la OMS (AIN).
- Establecer interacciones estrechas entre la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) y las redes de influenza de la OMS.
- Promover los estudios de puntos de enlace entre seres humanos y animales, aves domésticas y silvestres e impartir la formación para llevar a cabo los estudios.
- Desarrollar y distribuir los reactivos para identificar los virus de influenza de todos los subtipos y determinar el acervo genético total entre ellos.

La extensión de la vigilancia de influenza animal y la integración con la vigilancia de influenza humana son esenciales para conocer qué amenazas para la salud humana plantean los virus de influenza animal y prepararse para afrontarlas.

IV. Mejorar la gestión, utilización e intercambio de datos

- Promover la comunicación entre los sistemas de vigilancia y armonización de datos.
- Mejorar la recopilación, análisis y difusión de datos existentes, incluido un boletín electrónico para hacer anuncios especiales.
- Facilitar y apoyar bases de datos centrales (por ejemplo, FluNet y base de datos de secuencias del LANL) para el registro de información epidemiológica, virológica y genética y a efectos de simulación.

La vigilancia existente debe armonizarse mejor y los conjuntos de datos e información deben estar disponibles en forma más efectiva y amplia para maximizar su utilidad.

Mayor conocimiento de la sobrecarga económica y de los servicios de salud de influenza

I. Fortalecimiento de la capacidad en técnicas epidemiológicas y estadísticas para estudios sobre la sobrecarga de la morbilidad por influenza

- Desarrollar protocolos comunes que incluyan las definiciones de casos

Permitir que se realicen estudios sobre la sobrecarga por enfermedad de influenza.

II. Evaluación de la sobrecarga económica y clínica de la enfermedad en países donde no hay reconocimiento de influenza o no se han establecido políticas de control

- Establecer estudios integrales en países representativos de una zona geográfica y de un nivel socioeconómico
- Realizar estudios epidemiológicos adicionales más limitados para la formulación de políticas nacionales de influenza

Establecer la magnitud de la influenza como un problema de salud pública.

Determinar la proporción de infecciones respiratorias agudas y enfermedades febriles debidas a la influenza y priorizar la influenza con relación a otras enfermedades infecciosas graves.

III. Reevaluar la sobrecarga clínica y económica de influenza en países donde se han establecido políticas de control

- Promover la evaluación de la sobrecarga de morbilidad en diferentes grupos de edad y de riesgo con relación a las políticas de control
- Proporcionar herramientas y protocolos para evaluar la eficacia de las estrategias actuales y alternativas para el control de influenza
- Existe la necesidad de contar con mejor información para mantener y mejorar el control de influenza.

Aumento del uso de vacunas contra la influenza

Las recomendaciones representan una progresión lógica pero no necesariamente secuencial y se apoyan recíprocamente en la mejora de la cobertura por vacunación.

I. Promover la evaluación de la sobrecarga de morbilidad y análisis de eficacia en función de costos

- Depende de las actividades precedentes, pero se considera que es totalmente esencial para mejorar la cobertura

Es necesaria para justificar los programas de vacunación y para establecerlos como una prioridad nacional, dadas las necesidades que compiten con ella.

II. Cooperar con los países para que establezcan políticas nacionales y fijen metas de inmunización

- La OMS recopilará y publicará regularmente políticas, tasas de inmunización y mecanismos de reembolso

Cada elemento es un factor determinante importante de la cobertura de vacunación.

III. Promover la información entre los encargados de formular políticas, los proveedores de asistencia de salud y el público

- Desarrollar, recabar y difundir la información pertinente, iniciar proyectos piloto, impartir capacitación

Factor determinante importante de la cobertura de vacunación.

IV. Ayudar a los países en la identificación y elaboración de estrategias eficaces para la administración de vacunas

- Desarrollar, recopilar y difundir la información, iniciar proyectos piloto, impartir capacitación

Factores determinantes importantes de la cobertura de vacunación.

V. Desarrollar y ejecutar métodos para la medición y retroalimentación del progreso de programas nacionales y locales

- Desarrollar y normalizar los enfoques para evaluar tasas de vacunación nacionales, dentro de grupos destinatarios y la eficacia de la inmunización para cerrar el ciclo de auditoría

La medición y retroalimentación son determinantes importantes de la cobertura de vacunación.

Acelerar la adopción de medidas nacionales e internacionales para los preparativos antipandémicos

I. Ampliar la sensibilización acerca de la necesidad de planificación antipandémica

- Transformar en medidas políticas los mensajes científicos sobre los preparativos antipandémicos
- La OMS presentará los preparativos antipandémicos en la Asamblea Mundial de la Salud

Las autoridades deben comprender la posible repercusión y amenaza de una pandemia de influenza, de modo que perciban la importancia de la planificación antipandémica y proporcionen suficientes recursos para llevarla a cabo. Con una preparación adecuada, deberían disminuir la morbilidad, mortalidad y perturbación social asociadas a una pandemia.

II. Acelerar la formulación y ejecución de planes antipandémicos nacionales

- La OMS elaborará un plan nacional modelo y ayudará en la planificación regional
- Crear una herramienta para la evaluación del propio país de su progreso en planificación antipandémica
- Intercambiar experiencias y organizar consultas sobre la planificación antipandémica
- Publicar periódicamente informes sobre el progreso o el estado de la planificación antipandémica

La OMS publicó el Plan preparativo para una pandemia en 1999. Sin embargo, sólo unos pocos países han emprendido la planificación antipandémica. Ésta se enfrenta a muchos obstáculos, especialmente en los países en desarrollo. Tanto la motivación como la

prestación de asistencia acelerarán el proceso de planificación y reducirán el riesgo de que el mundo no esté preparado para hacer frente a la próxima pandemia.

III. Mejorar la utilización de la vacuna de influenza y los antivíricos en períodos interpandémicos

- Establecer un grupo de trabajo específico para formular las guías para el uso de antivíricos
- Mejorar la vigilancia de la resistencia a los antivíricos
- Proporcionar asistencia a los países que tengan una capacidad limitada o nula de fabricación de vacunas contra la influenza y que deseen producirlas

El uso a gran escala de antivíricos y vacunas en una pandemia dependerá de la familiaridad con su aplicación eficaz en el período interpandémico. El mayor uso de estas modalidades ampliará la capacidad y mitigarán la morbilidad y mortalidad de las epidemias anuales de influenza. Los estudios realizados en el período interpandémico permiten ajustar las estrategias a usar en una pandemia.

IV. Formular estrategias para el uso de vacunas y antivíricos y garantizar la disponibilidad de abastecimiento adecuado para una pandemia

- Formular y ensayar estrategias para la producción de emergencia, concesión de licencias y ensayo de vacunas y antivíricos
- Elaborar modelos y guías para el uso de vacunas y antivíricos cuando sean escasos, ajustando estos modelos y guías cuando comience la pandemia
- Incorporar la creación de una reserva de antivíricos a los planes antipandémicos
- Un grupo de trabajo multidisciplinario, bajo el auspicio de la OMS, abordará la cuestión de la equidad en el suministro entre los países

Al comienzo de una pandemia no se dispondrá de vacunas. A falta de vacunas, la única intervención específica posible será el uso de antivíricos, pero para que su disponibilidad sea adecuada es necesario crear previamente reservas. Además, es preciso tomar medidas para acelerar la disponibilidad de vacunas y antivíricos y para formular guías que regulen su uso cuando sean escasos.

V. Promover las investigaciones sobre virus pandémicos, vacunas, antivíricos y otras medidas de control

- Investigar los mecanismos de aparición de virus pandémicos
- Desarrollar vacunas y estrategias o tecnologías de producción innovadoras
- Evaluar la inmunogenicidad e inocuidad de vacunas convencionales y nuevas
- Actualizar las genotecas de virus de siembra y los inventarios de reactivos potenciadores de las vacunas
- Evaluar la eficacia de antivíricos en el tratamiento de las complicaciones, así como la eficacia relativa y efectos secundarios de inhibidores de M2 y de la neuraminidasa
- Investigar la viabilidad de modelos alternativos de acceso a los antivíricos

- Evaluar la eficacia de otras estrategias comunitarias de control, aparte de vacunas y antivíricos

Un mayor conocimiento de virus pandémicos, vacunas, antivíricos y otras medidas de control, permitirá diseñar estrategias de intervención más apropiadas y los gobiernos se verán alentados a asignar recursos.

Anexo 4. -Consideraciones para el uso de vacunas en una pandemia de influenza⁵

Contenido

1. Inocuidad y eficacia de las vacunas contra la influenza	2
1.1 Antecedentes	2
1.2 Uso de vacunas de influenza en años interpandémicos	2
1.3 Beneficios para la salud de la vacunación	2
1.4 Seguridad	3
2. Producción, ensayo y autorización	4
3. Avances futuros	5
3.1 Uso de vacunas producidas por cultivo celular	5
3.2 Función de vacunas atenuadas en una pandemia	5
3.3 Tipo de vacunas, dosis y uso de adyuvantes	5
3.4 Otras estrategias para la producción de antígenos hemaglutinina	5
3.5 Otros enfoques para la vacunación	6
4. Bibliografía	6

⁵ Este informe fue preparado por el Dr. Arnold Monto (véase la lista de participantes) y en él se incluyeron las observaciones de los asistentes a la reunión de consulta sobre Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza, Ginebra, 2 al 4 de octubre de 2002.

1. Inocuidad y eficacia de las vacunas contra la influenza

1.1 Antecedentes

La vacunación es el principal medio para prevenir la influenza. La respuesta inmunitaria se produce tras un período entre dos y tres semanas después de administrar una dosis única, cuando las personas inmunizadas ya han tenido un contacto previo con los virus que ella contiene. En otras circunstancias puede ser necesaria una segunda inoculación. En todos los países del mundo sólo se dispone en la actualidad de vacunas inactivadas producidas en huevos embrionados. En cuanto a otras vacunas contra la influenza, han sido aprobadas en un reducido número de países o bien se encuentran en desarrollo. Esta cuestión se tratará en la sección 3 de este informe.

Las vacunas inactivadas similares a las que actualmente se utilizan, fueron introducidas por primera vez en los años cuarenta (1). Desde entonces, han sido mejoradas en cuanto a su normalización y pureza. En todo momento la producción de vacunas se ha realizado inoculando cepas actuales del virus de influenza en huevos de gallina embrionados. En los últimos años, los virus usados solían reordenarse genéticamente a menudo con virus convencionales de gran crecimiento o se seleccionaban entre los disponibles para obtener buenas características de crecimiento. Inicialmente las vacunas contenían partículas víricas completas; posteriormente se introdujeron partículas víricas parcialmente fragmentadas (vacunas fraccionadas) o antígenos de cubierta purificados (vacunas de subunidades) para mejorar más la inocuidad: reemplazaron las vacunas de virus completos en muchos países (2, 3). Por consiguiente, los tipos de vacunas de que actualmente se dispone para su uso en una pandemia, cuentan con un amplio historial de inocuidad y eficacia.

1.2 Uso de vacunas de influenza en años interpandémicos

Las vacunas inactivadas disponibles en la actualidad contienen una cepa apropiada de cada uno de los tipos o subtipos de virus de influenza circulantes: tipo A (H3N2), tipo A (H1N1) y tipo B. La composición de la vacuna se revisa semestralmente, en función de datos de vigilancia y se actualiza en caso necesario.

Las recomendaciones actuales sobre la vacunación de influenza de la OMS y la mayoría de países se orientan a la protección de personas con riesgo mayor de sufrir desenlaces graves (4). También se puede recomendar la vacuna a quienes puedan transmitir la influenza a individuos con riesgo de complicaciones, como las personas que proporcionan atención de salud esencial y servicios de respuesta en emergencias. Cuando haya suficientes reservas, otros individuos sanos que no deseen padecer la influenza pueden recibir la vacuna.

1.3 Beneficios para la salud de la vacunación

De 1943 a 1969, la vacuna contra la influenza inactivada se evaluó anualmente en Estados Unidos de América. Mostró una eficacia de 70 a 90% en la prevención de influenza confirmada por pruebas de laboratorio en adultos por otra parte sanos, cuando el virus de la vacuna era similar a las cepas circulantes (5).

En la mayoría de los países, los individuos de edad avanzada son el principal objetivo de la vacunación en los años interpandémicos. Se han realizado algunos ensayos aleatorios para demostrar la protección en estas poblaciones; uno de dichos estudios demostró que la vacuna tenía una eficacia protectora de 60% en individuos de 60 años de edad o mayores (6-10). Lo más frecuente es que los estudios fueran observacionales. Confirmaron de

forma sistemática la eficacia de la vacuna en personas mayores que vivían independientemente, en particular en la prevención de complicaciones que condujeran a la hospitalización, en algunos casos, a la muerte. La eficacia calculada osciló entre 30% y 70% en lo que respecta a la prevención de la hospitalización (11, 12, 13, 14, 15, 16). El rango amplio se debe en parte a la intensidad del brote y a los métodos utilizados en estos estudios de efectividad, en los que los criterios de valoración no se confirmaron virológicamente. Se han realizado estudios similares en personas mayores débiles que vivían en residencias de ancianos. La protección fue de 30 a 40% frente a la enfermedad tipo influenza, especialmente en los mayores de 85 años de edad (17, 18). Sin embargo, aunque tales personas todavía pudieran contraer una enfermedad tipo influenza, la vacuna demostró un mayor nivel de eficacia en lo que respecta a la reducción de la frecuencia de neumonías, hospitalizaciones y especialmente de muertes en los brotes de influenza (19).

Con el transcurso de los años, las observaciones de las tasas de influenza entre los vacunados llevaron a la conclusión de que el título de anticuerpo de 1:40, determinado por inhibición de la hemaglutinación, se correlaciona con la protección (20, 21). Los estudios en los que se basó esta observación se llevaron a cabo con virus completos y fragmentados. Esto permitió usar el anticuerpo producido por la vacunación como sustituto en muchas situaciones, para la protección con toda la clase de vacunas inactivadas.

Los estudios realizados en Estados Unidos en la “influenza porcina” de 1976 o el episodio por A/New Jersey/8/76 (H1N1), y después de la propagación inicial de los virus A/URSS/90/77 (H1N1) en 1977-1978, demostraron que existían diferencias claras en lo que respecta a la capacidad de vacunas de virus completos y fraccionados de producir anticuerpos en concentraciones protectoras y causar efectos secundarios en los niños (22, 23, 24, 25, 26). Los adultos que habían tenido contacto previo con ambos virus A (H1N1) mostraron buenas respuestas a las preparaciones inactivadas y fraccionadas. Por el contrario, los niños necesitaron dos inoculaciones de las vacunas fraccionadas para que se produjeran respuestas adecuadas. Aunque se pueden conseguir resultados similares con una sola inoculación de la vacuna de virus completos, esto se logra a costa de efectos secundarios, como fiebre, cefalea, mialgia y malestar general. El contenido de antígenos de las vacunas en aquel momento, se normalizaba por un método diferente y menos preciso que el utilizado hoy en día y es difícil comparar la potencia de aquellas vacunas con las actuales.

1.4 Seguridad

La vacuna inactivada se ha utilizado ampliamente en 60 años y tiene características de inocuidad excelentes. Aparte de la molestia y el dolor local, que pueden durar uno o dos días, los efectos secundarios son infrecuentes cuando se trata de vacunas que se ajustan a los patrones internacionales actuales (27, 28, 29). Las vacunas del momento carecen en gran medida de efectos generales. En algunas comparaciones realizadas, no se han hallado diferencias significativas entre la vacuna y placebo en lo que se refiere a síntomas generales. Todas las vacunas actuales contra la influenza contienen proteínas de huevo, a menudo en concentraciones muy bajas, pero no deben utilizarse en personas que sean alérgicas a dichas proteínas (30, 31).

En un programa de vacunación masiva realizado en 1976, se registraron en Estados Unidos casos de síndrome de Guillian-Barré aproximadamente en 10 de cada millón de personas que recibieron la vacuna que contenía virus similar al de influenza porcina (32). Desde entonces no se han hallado pruebas estadísticamente significativas de la asociación de este síndrome con la vacunación contra la influenza (33, 34). Se considera que este riesgo posible, es mucho menor que el riesgo que plantean la influenza y sus complicaciones.

2. Producción, ensayo y autorización

Los virus vacunales son aislamientos de huevo que se seleccionan por las actividades de vigilancia, para que tengan similitud antigénica con la cepa recomendada por la OMS y presenten características de crecimiento adecuadas. En cuanto a los virus de influenza A, se produce por reordenación genética un virus de gran crecimiento, lo que aumentará sustancialmente el rendimiento de virus por huevo. Generalmente, los virus vacunales se cultivan en huevos de gallina embrionados y los líquidos que se obtienen de huevos se procesan para concentrar, purificar e inactivar el virus a partir del cual se produce una vacuna fraccionada o de subunidades. Los procesos utilizados incluyen la centrifugación y el uso de éter o de detergentes para fraccionar el virus (2, 3). A continuación tienen lugar los pasos de purificación y formulación.

Las vacunas que se vayan a utilizar en una pandemia se fabricarán en las mismas instalaciones donde se produzcan las vacunas empleadas en los períodos interpandémicos. La disponibilidad de un virus vacunal inocuo de gran crecimiento puede ser un factor limitante. La introducción de la nueva tecnología de genética inversa puede tratar ese asunto y deberá ser evaluada. La creación de bancos de virus de vacunas para representar todos los subtipos de hemaglutinina disponibles que se encuentran en las aves, también supondrá un beneficio considerable.

En algunas partes del mundo, es posible que esté en marcha la producción de vacunas interpandémicas cuando se declare la pandemia. Se recomienda que en dicha situación la producción de vacunas para el virus pandémico tenga prioridad. En otras regiones, es posible que no se esté llevando a cabo la producción de vacunas cuando se declare la pandemia. En tales situaciones será necesario restablecer el suministro de huevos lo antes posible. A diferencia de la situación en los años interpandémicos, en la que es necesario que las vacunas contengan tres cepas víricas, sólo se requerirá la nueva cepa pandémica, por lo que se creará una vacuna monovalente. Dadas las buenas características de crecimiento, se dispondrá de una cantidad de dosis de vacuna tres veces mayor en comparación con la producción habitual. Se acelerará la producción lo máximo posible y se tendrá en cuenta el uso de vacunas de virus completos en la situación pandémica, al menos para algunos segmentos de la población. Tal decisión reducirá los requisitos de fabricación y, siempre que haya un suministro adecuado de huevos, aumentará aún más la cantidad de vacunas disponibles. Esta vacuna pandémica también puede eliminar la necesidad de una inoculación de refuerzo y reducir la dosis necesaria para producir la inmunización. Sin embargo, la vacuna de virus completos puede producir efectos secundarios, que son indeseables en ciertos grupos de población, particularmente en los niños. Los requisitos, que dependerán de la naturaleza antigénica precisa del virus pandémico, son difíciles de prever basándose en los conocimientos actuales. Estudios recientes con la vacuna formada por los subtipos H5 y H9 han demostrado que el uso de sistemas adyuvantes también puede aumentar la respuesta significativamente y, por consiguiente, reducir la cantidad de antígenos necesaria para producir inmunidad. Es necesario hacer más investigaciones sobre la reactogenicidad de tales productos.

Es preciso hacer un análisis de la potencia de reactivos para normalizar el contenido de hemaglutinina de cada cepa de la vacuna. Los organismos de reglamentación lo están desarrollando y calibrando. Ya existen reactivos potenciadores para los subtipos H5 y H9, pero es necesario crear nuevos reactivos correspondientes a otros subtipos de hemaglutinina, que aún no se han visto implicados en la enfermedad en el ser humano.

3. Avances futuros

Es posible que se produzcan grandes retrasos en el suministro de cepas vacunales y de reactivos potenciadores debido a cuestiones de seguridad y a las dificultades reconocidas en el uso de la tecnología de reordenación convencional. Se puede emplear la genética inversa para introducir mutaciones atenuantes y crear por reordenación cepas de gran crecimiento. Se harán esfuerzos para velar por la disponibilidad de esta tecnología.

Se desarrollarán bancos de cepas víricas adecuadas para la producción de vacunas y reactivos apropiados para la normalización de las vacunas para todos los subtipos de HA aviarios. Aunque es posible que tales reactivos no presenten una concordancia antigénica exacta con la cepa pandémica, es probable que con ellos se logre una vacuna que proporcione una protección significativa y estarán disponibles de inmediato.

3.1 Uso de vacunas producidas por cultivo celular

Se debe disponer de suficiente cantidad de huevos para la producción de vacunas inactivadas actuales. Aunque algunas empresas ya están produciendo en todo el año, los huevos bien pueden ser uno de los factores que limiten la producción a gran escala. La obtención de vacunas por cultivo celular está muy avanzada y ya ha sido autorizada en algunos países. Aunque la inmunogenicidad de las vacunas obtenidas por cultivo celular es equivalente a la de las convencionales, no se ha demostrado bien su eficacia en comparación con las vacunas obtenidas de huevos. Se fomentará el desarrollo y la evaluación adicional. El abastecimiento de vacunas se vería aumentado si se dispone de vacunas obtenidas por cultivo celular y vacunas obtenidas de huevos.

3.2 Función de vacunas atenuadas en una pandemia

Las vacunas atenuadas han sido autorizadas en algunos países y pueden estar disponibles en otros. Tienen ciertas ventajas sobre las vacunas inactivadas en lo que se refiere a la amplitud de la inmunidad. Sin embargo, actualmente requieren huevos carentes de microorganismos patógenos específicos para recibir la autorización en la mayoría de las jurisdicciones. Es necesario aclarar el papel de las vacunas atenuadas en una pandemia, especialmente en lo que se refiere a la inocuidad y a la capacidad futura de propagar los virus en cultivos celulares aprobados para la producción de vacunas atenuadas.

3.3 Tipo de vacunas, dosis y uso de adyuvantes

Es necesario producir un gran número de vacunas que contengan subtipos probables de hemaglutininas experimentales y probarlas posteriormente en los seres humanos, para comprobar si factores como las segundas dosis y las vacunas de virus completos harán que aumente la respuesta inmunitaria. También se debe determinar mejor la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios. Ya se han examinado varios adyuvantes y es necesario precisar su función en planes de vacunación. Es necesario llevar a cabo ensayos clínicos coordinados internacionalmente para evaluar tales estrategias de vacunación y respaldar la creación de bancos de reactivos.

3.4 Otras estrategias para la producción de antígenos hemaglutinina

La producción de una vacuna A (H5N1) no podía llevarse a cabo debido a la letalidad del virus para el embrión del huevo y la necesidad de biocontención. Una estrategia alternativa para la preparación de vacunas incluyó la expresión de H5 HA en vectores de baculovirus. Aunque hasta la fecha la inmunogenicidad no ha sido muy buena, este trabajo tiene posibilidades y deberá promoverse.

3.5 Otros enfoques para la vacunación

Por algún tiempo se ha estudiado el uso de vacunas que no se basen en la hemaglutinina o la neuraminidasa; por ejemplo, las vacunas de ADN y las vacunas que contienen otros antígenos, como la proteína M2. Se debe promover este trabajo dado su potencial a largo plazo.

4. Bibliografía

1. Francis T Jr. The development of the 1943 vaccination study of the Commission on Influenza. *Am J Hyg*, 1945, 42:1-11.
2. Reimer CB, Baker RS, Newlin JE y Havens ML. Influenza virus purification with the zonal ultracentrifuge. *Science*, 1966, 152:1379-1381.
3. Davenport FM, Rott R y Schafer W. Physical and biological properties of influenza virus components obtained after ether treatment. *Fed Proc*, 1959, 18:563.
4. Organización Mundial de la Salud. Recommendation. *Weekly Epidemiological Record*, 2000, 35:281-288.
5. Davenport FM. Control of influenza, symposium on influenza. *Med J Aust Spec*, 1973, (suppl1): 33-38.
6. Palache AM. Influenza vaccines: a reappraisal of their use. *Drugs*, 1997, 54:841-856.
7. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D y Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*, 2000, 18:957-1030.
8. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA y Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*, 1999, 281:908-913.
9. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M y Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*, 1991, 145:445-448.
10. Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ y Kottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1999, 272:1661-1665.
11. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med*, 1994, 121:947-952.
12. Nichol KL, Wuorenma J y Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Me*, 1998, 158:1769-1776.
13. Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A., Ohmit SE, Margulies JR, y Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol*, 1992, 136: 296-307.

14. Ohmit SE, y Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol*, 1995, 24:1240-1248.
15. Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaiser DL, y Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA*, 1993, 270:1956-1961.
16. Nichol KL, Margolis KL., Wuorenma J, y Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 1994, 331:778-784.
17. Monto AS, Hornbuckle K y Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol*, 2001, 154:155-160.
18. Ohmit SE, Arden NH y Monto AS. Effectiveness of inactivated influenza vaccine among nursing home residents during an influenza type A (H3N2) epidemic. *JAGS*, 1999, 47:165-171.
19. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. *JAMA*, 1985, 253:1136-1139.
20. Potter CW y Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull*, 1979, 35:69-75.
21. Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*, 1997, 15:962-967.
22. Galasso GJ, Tyeryar FJ Jr y La Montagne JR. Overview of clinical trials of influenza vaccines, 1976. *JID*, 1977, (suppl)136:425-428.
23. Lerman SJ. Reactivity and immunogenicity of monovalent A/New Jersey/76 influenza virus vaccines in children. *JID*, 1977 (suppl), 136:563-570.
24. Dolin R, Wise TG, Mazur MH, Tuazon CU y Ennis FA. Immunogenicity and reactogenicity of influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in normal adults. *JID*, 1977 (suppl), 136:435-442.
25. Levine MM, Hughes TP, Simon P, O'Donnell S, Grauel S y Levine SG. Monovalent inactivated A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1) vaccine in healthy children aged three to five years. *JID*, 1977 (suppl), 136:571-574.
26. LaMontagne JR, Noble GR, Quinnan GV, Curlin GT, Blackwelder WC, Smith JI, Ennis FA y Bozeman FM. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine-1978. *Rev Inf Dis*, 1983, 5:723-736.
27. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW y Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*, 1993, 307:988-990.
28. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA y Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA*, 1990, 264:1139-1141.
29. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 1996, 156:1546-1550.

30. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis*, 1991, 24:6-10.
31. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr*, 1985, 106:931-933.
32. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol*, 1979, 110:105-123.
33. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB y Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978–1979 influenza vaccine. *N Engl J Med*, 1981, 304:1557-1561.
34. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES y Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981. *JAMA*, 1982, 248:698-700.

Anexo 5. Consideraciones para el uso de antivíricos en una pandemia de influenza⁶

Contenido

1. Sumario	3
2. Introducción	3
3. Características de fármacos disponibles	4
4. Inhibidores M2 (amantadina, rimantadina).....	5
4.1 Eficacia en la profilaxis.....	5
4.2 Eficacia en el tratamiento.....	6
4.3 Farmacología y administración.....	6
4.4 Tolerancia e inocuidad.....	7
4.5 Resistencia a los antivíricos.....	8
5. Inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir).....	10
5.1 Eficacia en la profilaxis.....	10
5.2 Eficacia en el tratamiento.....	10
5.3 Farmacología y administración.....	11
5.4 Inocuidad y tolerancia.....	12
5.5 Resistencia a los antivíricos.....	12
6. Estrategias de uso.....	13
6.1 Profilaxis a largo plazo	14

⁶ Este documento fue preparado por el Dr. Frederick Hayden (véase lista de participantes) y en él se incluyeron las observaciones de los asistentes a la reunión de consulta sobre Guías de la OMS para el uso de vacunas y antivíricos en las pandemias de influenza, Ginebra, 2 al 4 de octubre de 2002.

6.2 Profilaxis a corto plazo	14
6.3 Tratamiento	15
7. Consideraciones respecto a los costos.....	16
8. Estudios futuros.....	17
9. Resumen.....	18
10. Referencias.....	19

1. Sumario

Los fármacos antivíricos son eficaces tanto en la prevención (quimioprofilaxis) como en el tratamiento temprano de influenza. Su uso a gran escala podría reducir la morbilidad en una pandemia, complicaciones, hospitalizaciones y otras demandas al sistema de atención de salud, relacionadas con la influenza, posiblemente también reducirían la mortalidad. El abastecimiento actual es muy limitado y la capacidad de aumentar en gran medida la producción es mínima, de ahí que el almacenamiento de fármacos sea esencial para lograr un abastecimiento adecuado. Se pueden administrar una vez al día en la profilaxis y dos veces al día para el tratamiento, pero presentan diferencias importantes en lo que se refiere al mecanismo de acción, la farmacología y la facilidad de administración, las características de efectos secundarios, el costo y la posibilidad de aparición de resistencias al fármaco. Los dos inhibidores del canal iónico M2 (amantadina y rimantadina) y un inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir) se administran por vía oral, mientras que el otro inhibidor de la neuraminidasa (zanamivir) es administrado por el propio paciente por inhalación oral y es necesario un dispositivo específico para su administración. Los inhibidores de M2 se asocian a efectos secundarios en el sistema nervioso central y en el sistema gastrointestinal (la amantadina con más frecuencia que la rimantadina), el oseltamivir con efectos secundarios digestivos y el zanamivir en raras ocasiones con el broncoespasmo. Los inhibidores de la neuraminidasa y la rimantadina son mejores que la amantadina en lo que respecta a la necesidad de una prescripción individual, el control de la tolerancia y la frecuencia de efectos secundarios graves (cuadro 1). En comparación con los inhibidores de la neuraminidasa, es más probable que los inhibidores de M2 planteen cuestiones clínicamente importantes referentes al surgimiento y la diseminación de virus de influenza resistentes a fármacos. Son pocos los planes nacionales o de otro tipo que actualmente tratan cuestiones específicas de aprovisionamiento previo, selección de fármacos adecuados, distribución rápida de medicamentos y vigilancia de la resistencia.

2. Introducción

Los avances en la atención médica y la introducción de nuevos medicamentos antivíricos contra la influenza desde la última pandemia, pueden reducir la repercusión de la próxima.

Si se cuenta con un suministro adecuado, los antivíricos pueden desempeñar una función importante en la respuesta inicial a la influenza pandémica, en particular en el caso probable de que no se disponga de una vacuna eficaz. Dependiendo de la disponibilidad de aprovisionamiento, podrían reducir la morbilidad, las hospitalizaciones y otras demandas al sistema asistencial sanitario y posiblemente la mortalidad. La decisión sobre si se debe crear antes de una pandemia una reserva de antivíricos contra la influenza y en caso afirmativo de qué tipo, como también aspectos sobre su uso eficaz depende de múltiples factores, como las características de cada fármaco (eficacia, tolerancia y farmacología), la estabilidad química de las materias primas o del preparado con una formulación definida, la posibilidad de resistencia a los antivíricos, así como consideraciones prácticas como los costos del fármaco y su desembolso, el acceso rápido a los fármacos y el racionamiento o la distribución de las

existencias limitadas de fármacos. **Actualmente, la limitación general respecto al uso de antivíricos en una pandemia es su disponibilidad inadecuada.** La gran demanda prevista en un período breve en la onda o las ondas iniciales agotaría las existencias, a menos que se dispusiera de reservas o se aumentara notablemente la capacidad de producción para satisfacer dicha demanda, cuando fuera posible. Es preciso tratar nuevos dilemas éticos respecto al acceso y racionamiento justo de recursos disponibles tanto dentro de cada país como entre los países.

Tres fabricantes distintos producen la rimantadina, el oseltamivir y el zanamivir; varias empresas fabrican la amantadina. Las materias primas para la producción se obtienen internacionalmente. La amantadina y la rimantadina son estables a temperatura ambiente por 25 años o más (Scholtisseck y Webster, 1998). No se dispone de datos publicados referentes al período de validez de inhibidores de neuraminidasa. Anecdóticamente, se ha demostrado que los inhibidores de M2 tienen eficacia *in vitro* un decenio después de la fabricación. Además, los fabricantes de inhibidores de M2 señalan que el período de validez de la materia prima es suficiente, lo que hace que el almacenamiento de dichas materias, o de los propios fármacos, sea una opción viable. En cuanto a los inhibidores de la neuraminidasa, no se dispone de datos publicados sobre materias primas y productos con una formulación determinada.

Según los informes de fabricantes, el abastecimiento actual de estos medicamentos es modesto y solo sería posible aumentar mínimamente a corto plazo la producción actual de inhibidores de M2 y de inhibidores de la neuraminidasa, de modo que la capacidad de hacer frente a una gran demanda es muy limitada. El grado de uso de antivíricos en el período interpandémico afectará su disponibilidad para una respuesta antipandémica, de tal manera que el mayor uso potenciaría los aprovisionamientos generales.

3. Características de fármacos disponibles

En la actualidad, cuatro antivíricos tienen una eficacia probada en el tratamiento y la profilaxis de las infecciones por el virus de influenza A. La mayoría de los países desarrollados tienen acceso a un inhibidor de M2 (amantadina) y dos inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir). En Estados Unidos y en la Federación de Rusia también se cuenta con la rimantadina, un inhibidor de M2. La ribavirina se distribuye en ciertos países para el tratamiento de influenza, pero las dosis bajas son ineficaces (Smith et al., 1980) y la eficacia de la ribavirina oral en dosis altas es modesta en el tratamiento de influenza (Stein et al., 1987), siendo preciso contar con más investigaciones y documentación. La administración de ribavirina en aerosol es una intervención terapéutica muy costosa y sólo se puede realizar en el ámbito hospitalario.

Todos estos fármacos son eficaces para la quimioprofilaxis de las infecciones por el virus de influenza A y no reducen las respuestas inmunitarias a la vacuna inactivada. Sólo se dispone de datos respecto al uso de inhibidores de M2 en la influenza pandémica. Son muy limitados los estudios en los que se ha comparado la eficacia de inhibidores de M2 y de inhibidores de la neuraminidasa. Sin embargo, los ensayos clínicos de inhibidores de la neuraminidasa en la influenza interpandémica indican que serían eficaces en el marco de una pandemia. La eficacia terapéutica de todos estos fármacos se ha estudiado principalmente en el marco ambulatorio en adultos y niños

que recibieron tratamiento en los dos días posteriores al inicio de síntomas. Se dispone de datos controlados muy limitados referentes a las poblaciones de mayor riesgo (pacientes con trastornos cardiopulmonares graves, pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos).

Además, la selección de un antivírico para su uso a gran escala también depende en gran medida de su farmacología, que a su vez influye en la complejidad de regímenes posológicos, la vía de administración, la necesidad de vigilancia terapéutica y la posibilidad de interacciones farmacológicas o de interacciones entre el fármaco y la enfermedad (Hayden, 2001). Existen diferencias importantes entre los inhibidores de M2 (revisado en Hayden y Aoki, 1999) y los inhibidores de la neuraminidasa (revisado en Gubareva y Hayden, 2000) en lo que respecta a su farmacología y tolerancia. Aunque las recomendaciones posológicas varían, los datos de ensayos clínicos indican que cada uno de los fármacos disponibles se puede administrar una vez al día en la prevención y una vez (rimantadina) o dos veces al día en el tratamiento. Sin embargo, las características farmacológicas clínicas y de efectos adversos farmacológicos de inhibidores de la neuraminidasa y la rimantadina son mejores que los de la amantadina, en lo que respecta a la necesidad de prescripción individual, vigilancia de la tolerancia y gravedad de los efectos secundarios (cuadro 1).

Otro asunto importante es la posibilidad de surgimiento y diseminación de virus de influenza A resistentes a fármacos que hacen que los antivíricos pierdan su eficacia clínica. Los inhibidores de M2 y de la neuraminidasa también muestran importantes diferencias en lo que respecta a la frecuencia y las propiedades biológicas de las variantes resistentes. Además de la selección de variantes resistentes a fármacos cuando se utilizan antivíricos, está justificado considerar la posibilidad de resistencia farmacológica primaria o *de novo* en una cepa pandémica.

4. Inhibidores de M2 (amantadina, rimantadina)

4.1 Eficacia en la profilaxis

La amantadina y la rimantadina tienen actividades antivíricas y clínicas comparables cuando se usan en la quimioprofilaxis o el tratamiento de la enfermedad por el virus de influenza A (revisado en Hayden y Aoki, 1999). Los estudios prospectivos controlados con placebo de la profilaxis estacional con amantadina y rimantadina en la pandemia por H3N2 de 1968 y el resurgimiento de H1N1 en 1977 demostraron que estos fármacos son eficaces en la quimioprofilaxis de poblaciones de adultos que previamente no habían estado expuestos al virus. El grado de protección frente a la enfermedad fue de 60-70%, según los estudios, tanto en 1968 (59-100%) como en 1977 (31-71%) (cuadro 2). Una de las razones de las diferencias en la protección, podría relacionarse con el retraso del inicio de la profilaxis en algunos estudios. En general, estos grados de protección frente a la influenza son menores que los niveles de 80-90% que se encontraron en los estudios de influenza interpandémica. Además, la relación entre las dosis y la protección no se ha caracterizado adecuadamente. En un estudio realizado en la antigua Unión Soviética en el que se utilizó la amantadina en dosis de 100 mg al día para la profilaxis, se observó una protección de 63% aproximadamente a la influenza confirmada. Como en el caso de influenza interpandémica, los grados de protección a la

influenza probada por análisis de laboratorio independientemente de la enfermedad fueron menores tanto en 1968 (28-52%) como en 1977 (18-39%) (cuadro 2). Tales observaciones son indicativas de infecciones subclínicas que produjeron respuestas inmunitarias protectoras adecuadas del huésped en la quimioprofilaxis a largo plazo. Por el contrario, en la pandemia de 1968, en un estudio a corto plazo de la profilaxis con amantadina posterior a la exposición en familias, en el que el tratamiento del primer caso se combinó con diez días de profilaxis de contactos domésticos, se observó una escasa eficacia protectora a la influenza (6%) y ninguna contra la infección (Galbraith et al., 1969), lo que quizá se relacione en parte con el surgimiento y la transmisión de virus resistentes al inhibidor de M2 (véase más adelante).

4.2 Eficacia en el tratamiento

El tratamiento temprano reduce en uno o dos días la duración de síntomas y el período transcurrido hasta la recuperación funcional en adultos y niños con influenza aguda no complicada. En varios estudios prospectivos controlados con placebo, realizados en la pandemia por H3N2 de 1968 y el resurgimiento de H1N1 en 1977, se demostró que la amantadina y la rimantadina mostraban efectos terapéuticos beneficiosos en la enfermedad no complicada en adultos previamente sanos, reduciendo la fiebre, la intensidad de síntomas y el tiempo transcurrido hasta la reanudación de las actividades habituales (Galbraith et al., 1971; Van Voris et al., 1981). Estos y la mayoría de los estudios restantes del tratamiento con inhibidores de M2 en los periodos interpandémicos, han incluido una cantidad relativamente escasa de pacientes y hasta la fecha, ningún ensayo prospectivo ha documentado que disminuyeran las complicaciones, el uso de antibióticos o las hospitalizaciones. La rimantadina no tiene efectos beneficiosos sobre la otalgia o el presunto riesgo de otitis media tras la influenza en niños (Hall et al., 1987), los cambios óticos después de influenza *experimental* en adultos (Doyle et al., 1998), o las complicaciones pulmonares en pacientes de edad avanzada que sufrieron influenza y vivían en residencias de ancianos (Betts et al., 1987). Estudios no controlados recientes han notificado que disminuyen las complicaciones respiratorias bajas con el tratamiento temprano en los pacientes que viven en residencias de ancianos (Bowles et al., 2002) y en los huéspedes inmunodeprimidos (LaRosa et al., 2001). Los estudios del tratamiento pediátrico han descubierto beneficios clínicos variables en relación con el paracetamol (tratamiento de referencia) y documentan la aparición frecuente de variantes resistentes a los fármacos.

4.3 Farmacología y administración

Tanto la amantadina como la rimantadina se absorben bien (80% o más) después de la administración oral y tienen semividas de eliminación plasmática prolongadas, del orden de 12-16 horas para la amantadina y de 24-36 para la rimantadina. La amantadina se excreta en gran medida sin modificar en la orina, por filtración glomerular y secreción tubular, mientras que la rimantadina sufre un metabolismo hepático extensivo antes de la excreción renal del fármaco original y sus metabolitos. Dado que la eliminación de la amantadina depende directamente de la excreción renal y debido a su estrecho índice terapéutico, es necesario ajustar la dosis cuando se producen

reducciones relativamente pequeñas de la función renal (aclaramiento de creatinina <50-80 ml/min), incluidas las que se observan característicamente con el envejecimiento. Es necesario reducir la dosis de ambos fármacos en adultos de 65 años de edad o mayores, con la intención de reducir el riesgo de efectos secundarios. Además, la amantadina presenta varias interacciones farmacológicas reconocidas que aumentan la probabilidad de efectos secundarios (cuadro 1) y la necesidad de una estrecha vigilancia clínica en ciertos grupos de pacientes. Los fármacos que retrasan la excreción de amantadina o que también afectan al sistema nervioso central, pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos en el sistema nervioso central. La necesidad de una prescripción individual de amantadina basada en el conocimiento de la función renal del paciente, es una limitación significativa para su uso generalizado. No se han descubierto interacciones farmacológicas clínicamente importantes con la rimantadina, aunque no se han publicado estudios específicos con inmunosupresores y antirretrovíricos.

4.4 Tolerancia e inocuidad

La amantadina tiene la relación más estrecha entre los efectos tóxicos y terapéuticos de todos los fármacos disponibles y se asocia con frecuencia a efectos secundarios leves del sistema nervioso central relacionados con la dosis (ansiedad, dificultad de concentración, insomnio, mareos) y con menor frecuencia a efectos tóxicos graves del sistema nervioso central (delirio, alucinaciones, psicosis aguda, convulsiones, coma) (Aoki y Sitar, 1988). Son más frecuentes estos últimos en los pacientes que presentan concentraciones plasmáticas altas como resultado de la alteración de la excreción renal. Se observan casi siempre en personas de edad avanzada o que reciben dosis mayores (200 mg/día) y en los que previamente tenían insuficiencia renal, trastornos convulsivos o enfermedades psiquiátricas. Cuando se utiliza para la quimioprofilaxis de influenza interpandémica en dosis de 200 mg al día, la amantadina se asocia a un exceso en la tasa de suspensión del fármaco de 2-9% en comparación con el placebo (cuadro 2). La administración dividida de esta dosis parece reducir el riesgo de acontecimientos adversos del sistema nervioso central.

La rimantadina tiene un potencial significativamente menor de causar efectos adversos en el sistema nervioso central, lo que en parte se relaciona con las menores concentraciones plasmáticas del fármaco (Hayden y Aoki, 1999). En un estudio comparativo prospectivo de la profilaxis a largo plazo con dosis diarias de 200 mg en adultos más jóvenes, se observaron efectos secundarios en el sistema nervioso central en 13% de los pacientes tratados con amantadina, 6% de los tratados con rimantadina y 4,5% de los que recibieron el placebo (Dolin et al., 1982). En un estudio retrospectivo realizado en una población de edad avanzada de una residencia de ancianos, se comparó la quimioprofilaxis prolongada con amantadina y con rimantadina en dosis de 100 mg/día, ajustada posteriormente según la función renal. Se observó que la frecuencia de acontecimientos adversos del sistema nervioso central, incluidas la confusión y las alucinaciones y de suspensión del fármaco (18%) fue 10 veces mayor en la administración de amantadina (Keyser et al., 2000). Tanto la amantadina como la rimantadina pueden causar efectos secundarios digestivos (anorexia, náuseas) aproximadamente en 1-3% de los pacientes. En la mayoría de los casos, los efectos

adversos asociados con estos medicamentos revierten fácilmente tras suspender su administración.

Otra inquietud con respecto al uso comunitario extensivo de antiviricos en la influenza pandémica, es su capacidad de producir efectos adversos en el embarazo. Los cuatro medicamentos se clasifican como fármacos de categoría C y no se han estudiado adecuadamente en las mujeres embarazadas, de modo que el posible riesgo para el feto debe ser justificado por el beneficio para la madre. Todos cruzan la placenta y se excretan en la leche materna. La amantadina y la rimantadina son teratógenas y embriotóxicas en los roedores en dosis altas y se han publicado varios casos de anomalías congénitas en los seres humanos asociadas al uso de amantadina al comienzo del embarazo. En consecuencia, el uso de la amantadina está relativamente contraindicado en el embarazo a menos que el beneficio clínico potencial justifique el riesgo para el feto.

4.5 Resistencia a los antiviricos

La resistencia cruzada de alto grado a los inhibidores de M2 es el resultado de mutaciones puntuales en el gen M, con los correspondientes cambios en aminoácidos únicos en el dominio transmembranoso de la proteína M2 (revisado en Hay, 1996). Existen variantes resistentes como subpoblaciones y surgen fácilmente bajo la presión farmacológica selectiva *in vitro* e *in vivo*. La mayoría de las variantes resistentes no muestran pérdida obvia de la virulencia o la transmisibilidad en los modelos de experimentación en animales o en seres humanos (revisado en Hayden, 1996) y han demostrado que compiten eficazmente con los virus de tipo salvaje en la transmisión en ausencia de presión farmacológica selectiva en un modelo aviario (Bean et al., 1989).

La resistencia primaria a los inhibidores de M2 ocurre en los aislados clínicos y se ha documentado la propagación entre seres humanos y de cerdos a seres humanos. La mutación de resistencia más común en M2 (ser31Asn) se describió en los virus de influenza porcina del subtipo H1N1 en los años treinta en ausencia de presión farmacológica selectiva. Más recientemente, los virus porcinos de Europa y América del Norte y los aislados de varios seres humanos infectados zoonóticamente con los subtipos H1N1 y H3N2 han mostrado una resistencia primaria. También se ha hallado resistencia a la amantadina en una pequeña porción (<1%) de aislados experimentales de personas sin tratar (Ziegler et al., 1999) y de personas que vivían en residencias de ancianos y habían recibido el fármaco por padecer síntomas parkinsonianos (Houck et al., 1995; Iwahashi et al., 2001). Una reciente encuesta japonesa reveló una frecuencia de 28% de detección de variantes resistentes en residencias de ancianos donde había residentes con influenza que fueron tratados con amantadina, y una frecuencia de 16% en las residencias de ancianos donde la amantadina se usó solo en algunos casos para la enfermedad de Parkinson (Saito et al., 2002). Aproximadamente 80% de los pacientes en los que se detectaron virus resistentes a la amantadina no tenían antecedentes de administración del fármaco. Tales observaciones indican que las variantes resistentes a la amantadina podrían circular naturalmente en ciertas condiciones y que los virus que infectan a los cerdos, que podrían servir como fuente del siguiente virus pandémico, son con frecuencia resistentes al inhibidor de M2. Además, el uso de la amantadina para el

tratamiento de influenza en China aumenta también la posibilidad de que una cepa pandémica desarrolle resistencia a la amantadina y la rimantadina.

Los inhibidores de M2 se han asociado a la aparición en el tratamiento de variantes resistentes de alto grado (revisado en Hayden 1996). La frecuencia de aislamiento de variantes resistentes es de 30% aproximadamente en adultos y niños tratados, pero puede ser mayor en huéspedes inmunodeprimidos (Englund et al., 1998). Las variantes resistentes pueden reemplazar a las cepas sensibles a los 2-4 días del comienzo del tratamiento. La aparición de resistencia en el tratamiento generalmente no se asocia a la reaparición de la enfermedad en las personas inmunocompetentes, pero sí en algunos niños (Hall et al., 1987) y huéspedes inmunodeprimidos (Englund et al., 1998).

La aparición de la resistencia se asocia a la transmisión y a los fracasos de la quimioprofilaxis del inhibidor de M2 en condiciones de contacto estrecho en hogares y residencias de ancianos. Cuando se utilizó la rimantadina para el tratamiento del primer caso y la profilaxis posterior a exposición de las familias, se observó una eficacia profiláctica no importante (3%) debida a las altas tasas de aparición y transmisión de la resistencia (Hayden et al., 1989). En un estudio similar realizado con amantadina en la pandemia de 1968 también se descubrió que la eficacia profiláctica era baja, aunque no se estudió la resistencia (Galbraith et al., 1969). Un estudio reciente en una residencia de ancianos, en el que se comparó la profilaxis en dos semanas con rimantadina por vía oral o zanamivir inhalado después de brotes reconocidos, se encontró una protección 61% mayor en los pacientes que recibieron el zanamivir, lo que en parte se debió a la elevada frecuencia de fracasos de la profilaxis con rimantadina por la presencia de virus resistentes (Gravenstein et al., 2000). El uso generalizado de la rimantadina para la profilaxis y el tratamiento de personas que no participaron en el estudio y se encontraban en las mismas salas puede haber contribuido a los fallos observados en la profilaxis. Tales experiencias destacan la posibilidad de aparición del virus de influenza A resistente a la amantadina y la diseminación en condiciones de contacto estrecho.

Se pueden usar simulaciones matemáticas para evaluar la capacidad de propagación de virus de influenza resistentes a fármacos en circunstancias epidémicas y pandémicas (Stilianakis et al., 1998). Por ejemplo, en uno de dichos estudios se examinó el efecto de diferentes estrategias de uso de la amantadina o la rimantadina en una población cerrada en un brote pandémico teórico, en el que se supuso que todos los residentes podían sufrir la infección y la contrajeron. El modelo, basado en los estudios con amantadina y rimantadina, predijo que el tratamiento solo afectaría mínimamente la curva epidémica, mientras que la quimioprofilaxis sola o una combinación de tratamiento y quimioprofilaxis reducirían el número de casos sintomáticos. Sin embargo, los resultados observados dependían en gran medida de la transmisibilidad de virus resistentes al fármaco en relación con los virus sensibles de tipo salvaje. Cuando la transmisibilidad de la variante resistente era comparable a la del virus de tipo salvaje, los fracasos de la profilaxis debidos a virus resistentes fueron frecuentes, en particular con la estrategia combinada, con la que la mitad de las enfermedades se debieron a virus resistentes. Una reducción relativamente modesta (una quinta parte) de la transmisibilidad se asoció a reducciones sustanciales de la repercusión del virus resistente y a una mejora de la eficacia de las estrategias de profilaxis sola y de intervención combinada. Otro modelo descrito recientemente, en el que se examinaron

los efectos de la aparición de resistencia, también predice que las reducciones del valor adaptativo biológico y la transmisibilidad asociada a virus resistentes a fármacos, como se observó con las variantes víricas resistentes al inhibidor de la neuraminidasa, conllevarían una diseminación comunitaria no importante de dichas variantes (Ferguson y Mallett, 2001).

5. Inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir)

5.1 Eficacia en la profilaxis

El zanamivir inhalado, aunque no haya sido aprobado en la mayoría de los países para esta indicación y el oseltamivir por vía oral, son sumamente eficaces en la quimioprofilaxis de influenza epidémica en los estudios en los que se evaluó la profilaxis estacional en adultos no inmunizados, observándose una eficacia protectora frente a la enfermedad febril de 84% y 82%, respectivamente (Monto et al., 1999; Hayden et al., 1999). El oseltamivir administrado a largo plazo tiene efecto protector en las personas que viven en residencias de ancianos y que están inmunizadas (eficacia de 92%) (Peters et al., 2001), y ambos fármacos son eficaces en la profilaxis posterior a la exposición en las familias (Hayden et al., 2000; Welliever et al., 2001). En varios estudios no controlados se ha registrado que el zanamivir inhalado o el oseltamivir oral (Bowles et al., 2002) son eficaces para terminar con los brotes en residencias de ancianos, que proseguían pese al uso de amantadina. En el único estudio en el que se comparó la eficacia profiláctica de un inhibidor de M2 con un inhibidor de la neuraminidasa, se observó que el zanamivir inhalado era mejor que la rimantadina oral en la profilaxis antiinfluenza a corto plazo (dos semanas) en brotes en residencias de ancianos, en gran medida debido a los frecuentes fracasos de la profilaxis con rimantadina secundarios a la presencia de virus resistentes (Gravenstein et al., 2000). Tales resultados predecirían que los inhibidores de la neuraminidasa también serían eficaces en la profilaxis de influenza pandémica.

5.2 Eficacia en el tratamiento

No se han comparado directamente los beneficios antivíricos y clínicos del tratamiento temprano con un inhibidor de M2 y un inhibidor de la neuraminidasa. En varios estudios ciegos y controlados con placebo se ha demostrado que el tratamiento con zanamivir inhalado o con oseltamivir oral reduce la duración de la enfermedad aproximadamente 1-2 días, período necesario para reanudar las actividades habituales. También la probabilidad en 40-50% de los adultos de sufrir complicaciones respiratorias bajas diagnosticadas médicamente que implique el uso de antibióticos (Monto et al., 1999; Kaiser et al., 2000; Treanor et al., 2000; Nicholson et al., 2000; Kaiser et al., 2003). Se ha demostrado la eficacia sólo en los pacientes con influenza febril tratados en las 36- 48 horas posteriores al inicio de síntomas. Por ejemplo, en un ensayo realizado en adultos sanos que padecían influenza aguda, el zanamivir inhalado redujo aproximadamente un día el tiempo necesario para la atenuación de síntomas principales, mientras que se encontró una disminución de tres días en los pacientes con enfermedad febril o en los tratados en las 30 horas posteriores al inicio de síntomas.

(Hayden et al., 1997). Se han observado beneficios clínicos en los estudios del tratamiento con zanamivir que incluyeron a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica leves o moderadas (Murphy et al., 2000) y en los estudios de tratamiento con oseltamivir realizados en niños de 1-12 años de edad, en los que los nuevos diagnósticos de otitis media disminuyeron más de 40% (Whitley et al., 2001). Además, el análisis preliminar de la experiencia combinada de ensayos clínicos con el oseltamivir indica que el tratamiento temprano también se asocia a una reducción de las hospitalizaciones (Kaiser et al., 2003). Sin embargo, son limitados los datos publicados sobre el tratamiento de ancianos y otras personas con alto riesgo de padecer complicaciones por la influenza.

5.3 Farmacología y administración

Debido a la escasa biodisponibilidad oral en los seres humanos (estimada en menos de 5%), el zanamivir se ha formulado como polvo seco con lactosa como sustancia portadora para la administración en las vías respiratorias. Después de la inhalación oral con el dispositivo Diskhaler patentado, 7-21% del medicamento inhalado alcanza el árbol traqueobronquial y los pulmones y cerca de 80-90% se deposita en la orofaringe. El zanamivir sigue siendo detectable en el esputo expectorado hasta 24 horas después de la administración. La biodisponibilidad del zanamivir aplicado por inhalación es aproximadamente de 10-20%, y las concentraciones séricas bajas descienden, con una semivida de 2,5-5 horas aproximadamente. El zanamivir es excretado por el riñón sin modificaciones, pero no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

El oseltamivir es un profármaco (éster etílico) de la forma de carboxilato con actividad antivírica. La absorción oral del fármaco es elevada, tras la desesterificación por parte de las esterasas, que tiene lugar en el intestino, el hígado y la sangre, la biodisponibilidad del carboxilato es aproximadamente de 80%. El fármaco activo tiene una semivida sérica de 8-10 horas, al igual que otros fármacos se excreta sin alterar a través del riñón. En consecuencia, se debe reducir la frecuencia de administración del oseltamivir cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 ml/min. El probenecid disminuye el aclaramiento del carboxilato de oseltamivir en 50% y aumenta consecuentemente las concentraciones plasmáticas. No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente importantes con el oseltamivir, aunque no se han publicado estudios específicos con los inmunosupresores y los antirretrovíricos.

No es necesario hacer ajustes relacionados con la edad con los inhibidores de la neuraminidasa. El inhalador utilizado para la administración del zanamivir es también un obstáculo en lo que respecta a la facilidad de administración y la aplicación a gran escala en una respuesta antipandémica. El sistema de administración actual requiere un paciente cooperativo e informado que pueda realizar un esfuerzo inspiratorio adecuado. Es útil demostrar cómo se utiliza correctamente el dispositivo a las personas que no tengan experiencia. Los pacientes ancianos hospitalizados, a menudo tienen problemas a la hora de utilizar el sistema de administración de forma eficaz (Diggory et al., 2001). El dispositivo actual no es apropiado para su uso en niños pequeños (menores de 5 años de edad) o en los que padecen deficiencias cognitivas o debilidad marcada.

5.4 Inocuidad y tolerancia

En estudios controlados no se han descubierto diferencias en lo que respecta a los acontecimientos adversos entre el zanamivir inhalado y el placebo (lactosa), como tampoco toxicidad orgánica significativa. Se pueden producir molestias nasales y de garganta en algunas personas. En ocasiones excepcionales se ha descrito que el tratamiento con zanamivir inhalado produce broncoespasmo, a veces grave o asociado a un desenlace mortal, en pacientes que sufren influenza aguda y que padecen previamente una enfermedad respiratoria. La propia influenza causa a menudo crisis graves en estos pacientes, de modo que la posible relación causal con la administración de zanamivir es dudosa, dada la frecuencia real de tales acontecimientos. En un gran estudio controlado con placebo de pacientes infectados por el virus de influenza que padecían asma leve o moderada o, con menor frecuencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no se encontró un exceso de acontecimientos adversos respiratorios graves y sí una recuperación clínica más rápida, que incluyó el flujo espiratorio máximo, en los pacientes tratados con zanamivir en comparación con los que recibieron la sustancia portadora, la lactosa (Murphy et al., 2000). Aproximadamente uno de cada siete participantes que recibieron zanamivir o placebo en este ensayo presentaron una reducción 20% o mayor del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) después del tratamiento. En consecuencia, el uso del zanamivir en los pacientes de riesgo con enfermedad respiratoria subyacente requiere una estrecha vigilancia clínica, incluida la disponibilidad de un broncodilatador de acción rápida. En la vigilancia poscomercialización, se han registrado posibles relaciones alérgicas con edema orofaríngeo o facial.

El oseltamivir se asocia a molestias gastrointestinales leves o moderadas, como náuseas o vómitos, cada una de las cuales se produjo con una frecuencia de aproximadamente 10% de los adultos tratados por padecer influenza. La diarrea ocurrió con menor frecuencia que con el placebo. Los síntomas gastrointestinales fueron menos frecuentes cuando se administró el oseltamivir con alimentos y habitualmente no limitaron la dosis. Aproximadamente 1-2% de los pacientes que recibieron el fármaco interrumpieron su administración por padecer acontecimientos adversos. Las cefaleas también se registraron en ancianos, en raras ocasiones se han registrado también casos de trombocitopenia, aunque es dudosa la relación con el oseltamivir.

5.5 Resistencia a los antiviricos

No se ha descrito resistencia primaria a los inhibidores de la neuraminidasa entre los aislados clínicos en ensayos de inhibición enzimática, y estos fármacos son activos frente a los nueve subtipos de neuraminidasa reconocidos en los virus de influenza aviaria (revisado en Tisdale, 2000; McKimm-Breschkin, 2000). Se reconocen dos mecanismos principales de resistencia a los inhibidores de neuraminidasa después del paso *in vitro* del virus de influenza en presencia de fármacos: mutaciones de la hemaglutinina que reducen la dependencia vírica de la actividad de la neuraminidasa y variantes de la neuraminidasa que alteran la inhibición de la enzima por los fármacos. La selección *in vitro* de variantes con resistencia a la neuraminidasa generalmente requiere un paso prolongado previo a la adquisición de las mutaciones asociadas,

mientras que las variantes de la hemaglutinina surgen fácilmente *in vitro*, aunque en general mantienen la accesibilidad al fármaco en modelos experimentales de influenza en animales. Las variantes de la neuraminidasa suelen mostrar una reducción de la actividad o estabilidad enzimática y de la infecciosidad en modelos animales en comparación con el virus original. La variante más común que es seleccionada *in vivo* por el oseltamivir (posición 292) muestra una disminución de la transmisibilidad en un modelo de hurones (Carr et al., 2001). Dado que estos fármacos tienen diferentes sitios de unión para la enzima, la resistencia cruzada entre el zanamivir y el carboxilato de oseltamivir es variable. En general, las mutaciones de sitios catalíticos (por ejemplo, posición 152) confieren la resistencia cruzada, mientras que las mutaciones del marco de lectura (por ejemplo, posiciones 292 y 274) no.

El tratamiento con los inhibidores de la neuraminidasa se asocia a una frecuencia baja de aparición de resistencia debida a mutaciones de la neuraminidasa (revisado en McKimm-Breschkin, 2000 y Tisdale, 2000). Hasta la fecha sólo se ha documentado un caso de resistencia al zanamivir en un huésped inmunocomprometido (Gubareva et al., 1998), y no se ha encontrado resistencia en personas inmunocompetentes que reciben tratamiento (Boivin et al., 2000; Hayden et al., 2000). La frecuencia de aislamiento de variantes resistentes parece ser mayor con el tratamiento con oseltamivir, en el que las variantes que muestran resistencia a la neuraminidasa se aíslan aproximadamente en 1,8% de las personas tratadas (Jackson et al., 2000). La probabilidad parece ser mayor en los niños (8,6% de aislamientos después del tratamiento) que en los adultos (1,3% de aislamientos después del tratamiento) (Whitley et al., 2001). Sin embargo, las variantes clínicas se detectan en general al final del tratamiento y no se asocian al deterioro clínico. Las mutaciones reconocidas con más frecuencia después del tratamiento con oseltamivir son la 292 en los virus H3N2 y la 274 en los virus H1N1. Estas variantes mantienen la sensibilidad al zanamivir *in vitro*. En contraposición a la experiencia con los inhibidores de M2, el zanamivir inhalado o el oseltamivir oral, usados tanto en el tratamiento como en la profilaxis posterior a la exposición en las familias, son sumamente eficaces y no se asocian a la aparición de resistencia (Hayden et al., 2000; Belshe et al., 2001). La resistencia a los antivíricos debida a la resistencia a la neuraminidasa parece alterar el valor adaptativo de virus de influenza y su transmisibilidad, lo que indica que será mucho menos probable que la resistencia represente una amenaza cuando se utilizan los fármacos en la influenza pandémica. Se está llevando a cabo la vigilancia poscomercialización de la resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa (Zambon y Hayden, 2001).

6. Estrategias de uso

Las metas generales de las intervenciones con vacunas y antivíricos en la influenza pandémica consisten en limitar la sobrecarga de morbilidad, reducir al mínimo la perturbación social y la repercusión económica. La vacuna es la intervención preferida para la profilaxis. Sin embargo, es poco probable disponer de ella en la primera onda y posiblemente en las posteriores de la próxima pandemia. Los antivíricos pueden tener una repercusión beneficiosa significativa en estos desenlaces. Los principales desafíos con respecto al uso de antivíricos eficaces, que están interrelacionados, son la selección

de las estrategias de uso, clasificación de grupos prioritarios y el suministro o la distribución. Para ser eficaces, todas estas estrategias requerirían abastecimiento suplementario de fármacos y un sistema de distribución controlado.

6.1 Profilaxis a largo plazo

La profilaxis a largo plazo se ha mostrado eficaz en la protección parcial contra la influenza pandémica, gracias a la reducción del riesgo de enfermedad, disminución de complicaciones, hospitalizaciones, mortalidad y morbilidad en poblaciones de riesgo concretas, relacionadas con la influenza. Esta estrategia requiere grandes cantidades de fármacos y tiene un costo elevado por individuo tratado o sometido a profilaxis, de ahí que su aplicabilidad sea limitada. En lo que respecta a la profilaxis de temporada (4-8 semanas), los grupos de mayor prioridad para la protección serían diferentes de los correspondientes a los programas de vacunación en la influenza interpandémica. A falta de abastecimiento adecuado de vacunas, la quimioprofilaxis sería indispensable para la protección del personal esencial (por ejemplo, el personal de laboratorio y de producción de vacunas, que trabaja directamente con la cepa pandémica, los prestadores de atención de salud, el personal clave de servicios de urgencias), para reducir al mínimo la perturbación de servicios fundamentales comunitarios y de atención de salud. Dependiendo de la disponibilidad de fármacos y de las características de la pandemia, se puede considerar la quimioprofilaxis de temporada de las personas con alto riesgo y quizás de sus contactos inmediatos. Aunque la quimioprofilaxis masiva de niños escolarizados podría reducir la sobrecarga de morbilidad en esta población y teóricamente limitar la diseminación del virus, es extremadamente improbable que la profilaxis antivírica pueda retrasar la progresión de una pandemia, debido a la necesidad de una cobertura extensiva y a la inadecuada disponibilidad de fármacos.

Para lograr una mayor eficacia en función de costos, se utilizarán los fármacos solo en el período de máxima actividad en una comunidad. Las ondas pandémicas previas han durado generalmente unas cuatro semanas en comunidades concretas. A no ser que se haya producido una infección subclínica, el riesgo de infección reaparecería poco después de interrumpir la administración, de modo que sería necesario ampliar la profilaxis estacional hasta cuatro semanas como mínimo en una onda pandémica particular. Las limitaciones en la administración profiláctica prolongada incluyen la disponibilidad restringida, los costos del medicamento, los riesgos de efectos adversos y la posible aparición de resistencia a los fármacos. Los inhibidores de M2 y los inhibidores de la neuraminidasa parecen tener una eficacia profiláctica similar contra la influenza interpandémica, aunque la resistencia es una cuestión más significativa en el caso de inhibidores de M2, en particular si se usan concomitantemente para el tratamiento.

6.2 Profilaxis a corto plazo

En comparación con la inmunización, los antivíricos tienen la ventaja de que la protección que proporcionan comienza rápidamente. La profilaxis antivírica a corto plazo (10-21 días) puede utilizarse eficazmente de diversas formas: control de brotes en comunidades institucionales o semi cerradas, protección en el período de respuesta

inmunitaria después de la administración de vacunas inactivadas o después de la exposición (por ejemplo, hogares, viajeros). Estos fármacos no interfieren con la respuesta a las vacunas inactivadas, de modo que la quimioprofilaxis puede proporcionar protección en el período que transcurre hasta que se logra la respuesta a la vacunación. Sin embargo, el uso combinado de la profilaxis antibiótica con las vacunas atenuadas podría reducir la replicación y las respuestas inmunitarias a tales vacunas. Como ocurre con la profilaxis de temporada, el riesgo de infección reaparecería poco después de interrumpir la administración, a no ser que se combinara con la vacunación.

El uso combinado del tratamiento antivírico de las personas enfermas y la quimioprofilaxis de contactos sería apropiado en ciertas circunstancias, como los brotes institucionales o quizás las introducciones domésticas del virus de influenza. Estudios previos han revelado que este enfoque es a menudo ineficaz con los inhibidores de M2, probablemente debido a la aparición y transmisión de resistencias. A diferencia de los estudios negativos de la combinación de tratamiento y profilaxis posterior a la exposición con inhibidores de M2 (Galbraith et al., 1969; Hayden et al., 1989), este enfoque ha tenido éxito con el zanamivir inhalado y el oseltamivir oral en los estudios realizados en familias (Hayden et al., 2000; Belshe et al., 2001). De igual modo, se ha notificado que los inhibidores de la neuraminidasa acaban con algunos brotes en residencias de ancianos que continuaron pese al uso de la amantadina (Bowles et al., 2002). En consecuencia, los inhibidores de la neuraminidasa serían la elección óptima en estas situaciones o se usarían como tratamiento de segunda línea en el caso de que fracasara el inhibidor de M2. Si un brote institucional continúa pese a la profilaxis con el inhibidor de M2, la transmisión de resistencia es una posibilidad distinta y estaría justificada la sustitución por un inhibidor de neuraminidasa (por ejemplo, el oseltamivir).

6.3 Tratamiento

El tratamiento óptimo de las personas afectadas se centrará en la distribución del medicamento disponible a quienes vayan a beneficiarse con mayor probabilidad. La eficacia sólo ha sido aprobada con la administración temprana (en los dos días siguientes al comienzo de enfermedad), de modo que es esencial el acceso rápido. En la mayoría de los países, es probable que el tratamiento se administre a quienes se presenten primero, lo que conlleva una reducción rápida de las reservas de antivíricos disponibles. La restricción del tratamiento exclusivamente a personas de alto riesgo aumentaría las reservas disponibles, pero supondría perder la oportunidad de reducir la morbilidad en personas que por otra parte están sanas. Aunque no se haya validado aún, es probable que la intervención temprana con el tratamiento iniciado por el paciente, a diferencia del tratamiento retardado debido a la prescripción clínica o en el consultorio, sería igualmente eficaz y evitaría la recuperación de la replicación vírica o la reaparición de la enfermedad. Existe una incertidumbre similar respecto al uso de dosis diarias menores, particularmente en la influenza interpandémica.

La influenza interpandémica se asociará a una disminución de las hospitalizaciones de pacientes con neumonías víricas o con neumonías mixtas bacterianas y víricas y a un menor número de complicaciones respiratorias. Aunque no hay datos controlados que

hayan probado la eficacia del tratamiento antivírico en tales pacientes, es probable que se utilicen estos fármacos. Las combinaciones de inhibidores de M2 e inhibidores de la neuraminidasa muestran mayor actividad antivírica *in vitro* y en modelos animales de influenza, se podría considerar su uso en tales circunstancias.

Basándose en los conocimientos actuales, los fármacos preferidos para el tratamiento serían los inhibidores de la neuraminidasa, debido a su bajo riesgo de acontecimientos adversos (comparados históricamente con la amantadina), las escasas pruebas de resistencia a los fármacos y su valor terapéutico en la reducción de las complicaciones respiratorias bajas que supongan el uso de antibióticos y quizá la hospitalización (Kaiser et al., 2000; Kaiser et al., 2003). No hay certidumbre respecto a si el tratamiento reduce la probabilidad de transmisión, aunque en un estudio de simulación del uso de inhibidores de M2 en un marco de brote institucional, no se encontró que el tratamiento solo afectara significativamente el curso del brote (Stilianakis et al., 1998).

7. Consideraciones respecto a los costos

Los costos *per cápita* de la administración de antivíricos son en general mayores que los de las vacunas, posiblemente con la excepción de los ciclos cortos de amantadina. Los costos de las adquisiciones de inhibidores de la neuraminidasa son sustancialmente mayores que los correspondientes a los inhibidores de M2 para uso interpandémico, pero los costos de las compras en grandes cantidades para el almacenamiento pueden ser diferentes de los costos en las circunstancias actuales.

Es necesario realizar análisis farmacoeconómicos formales de las intervenciones con antivíricos para orientar la selección de las estrategias apropiadas y las poblaciones adecuadas para su uso. Los resultados de tales análisis y las decisiones referentes a los grupos prioritarios para los antivíricos (o vacunas) dependerá de la medida de resultados analizada (por ejemplo, muerte, sobrecarga médica directa y hospitalizaciones, repercusión económica social) y sus costos previstos, la morbilidad y la mortalidad relacionada con la edad en la próxima pandemia, las características de efectos secundarios y la supuesta eficacia de la intervención. Aunque las experiencias de pandemias previas y del período interpandémico se puedan utilizar con fines de simulación, son impredecibles las tasas de ataque específicas de la edad en lo que respecta a la enfermedad y la muerte de la próxima pandemia. Basándose en experiencias previas, se puede reducir el riesgo de muerte en grado máximo centrándose en los adultos de edad avanzada (65 años y mayores) de alto riesgo y los ancianos sanos con intervenciones profilácticas eficaces (Meltzer et al., 1999) y posiblemente con tratamiento antivírico. Por el contrario, es probable que las reducciones de costos económicos sean mayores centrándose en los adultos más jóvenes de alto riesgo y sanos.

Por el uso del modelo económico desarrollado por Meltzer et al. (1999) y las suposiciones con respecto a la eficacia del medicamento derivadas de ensayos terapéuticos recientes del oseltamivir, se ha realizado la evaluación preliminar de la repercusión económica de la utilización de antivíricos en el tratamiento en una

pandemia de influenza (Hayden, 2001). Estos análisis indican que se podría extrapolar el uso terapéutico a gran escala para reducir los días de ausentismo laboral, las visitas ambulatorias por presuntas complicaciones y, en particular, las hospitalizaciones en los adultos de edad avanzada. Al asignar los costos directos e indirectos a resultados concretos, se puede pronosticar que el tratamiento de adultos mayores de 20 años de edad supondría un ahorro de costos. Si fuera posible extender el tratamiento temprano a las personas que no buscan asistencia médica, se podría conseguir un ahorro en los costos indirectos, debidos a los días de ausentismo laboral o escolar en todos los grupos de edad. Tales modelos económicos pueden ayudar a orientar las decisiones sobre los posibles beneficios del tratamiento o la profilaxis con antivíricos en diferentes grupos de población.

8. Estudios futuros

Todavía hay que responder algunas cuestiones referentes al posible uso de antivíricos en la próxima pandemia. Algunos de estos temas pueden tratarse en ensayos en la época interpandémica. Por ejemplo, las dosis y las duraciones mínimamente eficaces del tratamiento o la profilaxis deben ser estudiadas cuidadosamente en la influenza interpandémica, antes de que se puedan señalar las recomendaciones para la situación pandémica.

1. Determinar la dosis eficaz mínima y la duración de la administración. Un mecanismo propuesto para ampliar la disponibilidad del abastecimiento limitado de antivíricos en la influenza pandémica incluye la reducción de la dosis o, en el caso del tratamiento, de su duración. Un ciclo corto de tratamiento de 1-3 días podría reducir la sobrecarga vírica lo suficiente para proporcionar beneficios clínicos. Sin embargo, existe la preocupación sobre la reanudación de la replicación vírica y la reaparición de síntomas después de interrumpir la administración, así también sobre la posterior potenciación de la resistencia a los fármacos. Los riesgos de estos acontecimientos probablemente serían mayores en la influenza pandémica que en la enfermedad interpandémica, debido a la ausencia de inmunidad específica a una cepa antigénicamente nueva y a la posibilidad de que la replicación vírica se produzca en mayor grado o en más tiempo en las personas afectadas. Tendrían especial interés los estudios en lactantes y en niños pequeños que sufren su primera influenza.
2. Comparar directamente la eficacia del tratamiento antivírico con inhibidores de M2 o de la neuraminidasa en lo que respecta a la reducción de las complicaciones, la tolerancia y la aparición de resistencias. Entre las poblaciones específicas de interés se encuentran los niños, los adultos con enfermedades de alto riesgo, adultos ancianos y por otro lado adultos sanos.
3. Comparar la eficacia de la monoterapia con el tratamiento de combinación en los pacientes hospitalizados que presentan manifestaciones respiratorias bajas graves de influenza o en los huéspedes inmunodeprimidos (por ejemplo, receptores de trasplantes) en lo que respecta a los resultados clínicos y a la aparición de resistencia a los antivíricos.

4. Establecer la tolerancia y las dosis apropiadas para el uso de antivíricos en poblaciones de alto riesgo seleccionadas que cuentan con datos limitados o nulos (por ejemplo, lactantes, mujeres embarazadas, huéspedes inmunodeprimidos, ancianos de alto riesgo). Por ejemplo, el zanamivir inhalado, que produce bajas concentraciones sanguíneas, puede ser más apropiado para el uso en el embarazo.
5. Determinar si la administración de antivíricos reduce la respuesta a las vacunas contra la influenza atenuadas. Dado que el zanamivir inhalado, a diferencia del administrado por vía intranasal, no disminuye significativamente la replicación nasal del virus de influenza, una combinación específica interesante sería la de las vacunas atenuadas por vía intranasal con el zanamivir inhalado por vía intranasal.
6. Examinar los mecanismos de resistencia vírica a ambas clases de fármacos y evaluar las consecuencias biológicas (infecciosidad, virulencia) de la resistencia en modelos pertinentes.
7. Ampliar la vigilancia de la resistencia a los antivíricos en el contexto de la Red de Vigilancia de Influenza de la OMS existente y en estudios clínicos específicos realizados en la comunidad o en instituciones.

9. Resumen

En el caso de que se retrase la disponibilidad de una vacuna eficaz, los fármacos antivíricos pueden proporcionar protección frente a la influenza y aportar beneficios terapéuticos a quienes sufran una enfermedad aguda. El uso a gran escala puede reducir la morbilidad, complicaciones, hospitalizaciones y otras demandas al sistema asistencial de salud relacionadas con la influenza. Posiblemente pueda reducir la mortalidad en el caso de una variante pandémica o una variante debida a una deriva importante. Los principales obstáculos para el uso eficaz en el momento presente lo constituyen el aprovisionamiento inadecuado, los efectos secundarios de ciertos fármacos, el costo, los datos limitados sobre la inocuidad en determinadas subpoblaciones y la posible aparición de resistencia a los fármacos. Las características farmacológicas clínicas y de efectos adversos farmacológicos de inhibidores de la neuraminidasa y de la rimantadina son mejores que los de la amantadina en lo que respecta a la necesidad de prescripción individual, el control de la tolerancia y la gravedad de efectos secundarios (cuadro 1). Son escasos los planes nacionales o de otro tipo que actualmente tratan cuestiones específicas sobre la creación de reservas anticipadamente, la selección de fármacos apropiados, la distribución rápida de medicamentos y la vigilancia de la resistencia. Esta última cuestión puede ser de especial interés en lo que respecta al uso generalizado de la amantadina o de inhibidores de M2 relacionados, de tal modo que es necesario realizar ensayos iniciales de las cepas nuevas y vigilancia continua.

10. Referencias

1. Aoki FY y Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. (Review). *Clinical Pharmacokinetics*, 1988, 14:35-51.
2. Bean WJ, Threlkeld SC y Webster RG. Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 159:1050-1056.
3. Belshe RB, Hayden F, Carewicz O, Lanno R, Martin C, Hughes C y Ward P. Effectiveness of oral oseltamivir in preventing spread of influenza-like illness in households with proven influenza. Resúmenes del 41º Congreso Interdisciplinario sobre Antimicrobianos y Quimioterapia, Chicago, Illinois, 22-25 de septiembre de 2001, 289. 2001. Tipo de referencia: Resumen.
4. Betts RF, Treanor JJ, Graman PS et al. Antiviral agents to prevent or treat influenza in the elderly. *Journal of Respiratory Diseases*, 1987, 8 (suppl) (11A):S56-S59.
5. Boivin G, Goyette N, Hardy I et al. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:1471-1474.
6. Bowles S, Lee W, Simor AE et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *Journal of American Geriatrics Society*, 2002, 50:608-616.
7. Carr J, Herlocher L, Elias S, Harrison S, Gibson V, Clark L, Roberts N, Ives J y Monto AS. Influenza virus carrying an R292K mutation in the neuraminidase gene is not transmitted in ferrets. *Antiviral Research* 50, A85 (resumen No. 162). 2001. Tipo de referencia: Resumen.
8. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A et al. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ*, 2001, 322:577-579.
9. Dolin R, Reichman RC, Madore HP et al. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *New England Journal of Medicine*, 1982, 307:580-584.
10. Doyle WJ, Skoner D, Alper CM et al. Effect of rimantadine treatment on clinical manifestations and otologic complications in adults experimentally infected with influenza A (H1N1) virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:1260-1265.
11. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR et al. Common emergence of amantadine and rimantadine resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:1418-1424.

12. Ferguson NM y Mallett S. An epidemiological model of influenza to investigate the potential transmission of drug resistant virus during community use of antiviral treatment of influenza. *Antiviral Research* 50, A85 (resumen No. 163). 2001. Tipo de referencia: Resumen.
13. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et al. Therapeutic effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A 2 -Hong Kong infection. A controlled double-blind study. *Lancet*, 1971, 2:113-115.
14. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC y Watson GI. Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, 41:677-682.
15. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, Schilling M, McElhaney JE, Elliott M, Hammond J, Keene, O, Krause P y Flack N. A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control. Resúmenes del 40º Congreso Interdisciplinario sobre Antimicrobianos y Quimioterapia, Toronto, Canadá, 17-20 de septiembre de 2000, 270, Resumen No. 1155. 2000. Tipo de referencia: Resumen.
16. Gubareva LV y Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*, 2000, 355:827-835.
17. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:1257-1262.
18. Gubareva LV, Webster RG y Hayden FG. Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir, and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2001, 45:3403-3408.
19. Hall CB, Dolin R, Gala CL et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics*, 1987, 80:275-282.
20. Hay AJ. Amantadine and Rimantadine - Mechanisms. En: Richman DD, editor. Antiviral Drug Resistance. John Wiley & Sons Ltd, 1996: 43-58.
21. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 2001, 356:1877-1884.
22. Hayden FG. Amantadine and rimantadine - clinical aspects. En: Richman DD, editor. Antiviral Drug Resistance. John Wiley & Sons Ltd, 1996: 59-77.
23. Hayden FG y Aoki FY. Amantadine, Rimantadine, and Related Agents. En: Yu VL, Merigan TC, White NJ, Barriere S, editors. Antimicrobial Chemotherapy. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1999: 1344-65.
24. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et al. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *New England Journal of Medicine*, 1989, 321:1696-1702.

25. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343:1282-1289.
26. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:874-880.
27. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. *JAMA*, 1999, 282:1240-1246.
28. Houck P, Hemphill M, LaCroix S et al. Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use. *Archives of Internal Medicine*, 1995, 155:533-537.
29. Iwahashi J, Tsuji K, Ishibashi T et al. Isolation of amantadine-resistant influenza A viruses (H3N2) from patients following administration of amantadine in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39:1652-1653.
30. Jackson HC, Roberts N, Wang Z y Belshe R. Management of influenza Use of new antivirals and resistance in perspective. *Clin Drug Invest* 2000; 20(6):447-54.
31. Kaiser L, Keene ON, Hammond J et al. Impact of zanamivir on antibiotics use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:3234-3240.
32. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P y Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1667-1672.
33. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN y Bertino JS Jr. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:1485-1488.
34. La Rosa AM, Malik S, Englund JA, Couch R, Raad II, Rolston KV, Jacobson KL, Kontoyiannis DP y Whimbey E. Influenza A in hospitalized adults with leukemia and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients; risk factors for progression to pneumonia. Resúmenes del 39º Congreso Anual de la Infectious Diseases Society of America, San Francisco, California, 25-28 de octubre de 2001, 111, resumen No. 418. 2001. Tipo de referencia: Resumen.
35. McKimm-Breschkin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors - a review. *Antiviral Research*, 2000, 47:1-17.
36. Meltzer MI, Cox NJ y Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases*, 1999, 5:659-671.
37. Monto AS, Robinson DP, Herlocher L et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA*, 1999, 282:31-35.

38. Murphy K, Eivindson A, Pauksens K et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2000 Nov.; 20(5):337-49.
39. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000, 335:1845-1850.
40. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *Journal of the American Geriatric Society*, 2001, 49:1025-1031.
41. Saito R, Oshitani H, Masuda H y Suzuki H. Detection of amantadine-resistant influenza A virus strains in nursing homes by PCR-Restriction fragment length polymorphism analysis with nasopharyngeal swabs. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, 40:84-88.
42. Scholtissek C y Webster RG. Long-term stability of the anti-influenza A compounds-amantadine and rimantadine. *Antiviral Research*, 1998, 38:213-215.
43. Smith CB, Charette RP, Fox JP et al. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection. *Journal of Infectious Diseases*, 1980, 141:548-554.
44. Stein DS, Creticos CM, Jackson GG et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B. *Antimicrobial Agents & Chemotherap*, 1987, 31:1285-1287.
45. Stilianakis NI, Perelson AS y Hayden FG. Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: Insights from a mathematical model. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:863-873.
46. Tisdale M. Monitoring of viral susceptibility: new challenges with the development of influenza NA inhibitors. *Reviews in Medical Virology*, 2000, 10:45-55.
47. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA*, 2000, 283:1016-1024.
48. VanVorhis LP, Betts RF, Hayden FG et al. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA*, 1981, 245:1128-1131.
49. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. *JAMA*, 2001, 285:748-754.
50. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger K et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20:127-133.
51. Zambon M y Hayden FG. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Research*, 2001, 49:147-156.
52. Ziegler T, Hemphill ML, Ziegler ML et al. Low incidence of rimantadine resistance in field isolates of influenza A viruses. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180:935-939.

Cuadro 1. Características de los efectos adversos de fármacos contra la influenza actualmente disponibles

Fármaco	Nombre comercial	Vía	Ajuste de dosis	Interacciones farmacológicas adversas	Reacciones adversas	Gravedad	Frecuencia en el tratamiento
Amantadina	Symmetrel	oral	CC < 50-70 edad > 65 años	Estimulantes del SNC, anticolinérgicos, antihistamínicos y ciertos diuréticos	SNC SNC gastrointestinal	leve-moderada grave leve	10-30% poco frecuente frecuente
Rimantadina	Flumadine	oral	CC < 10 edad > 65 años enfermedades hepáticas	no registradas	SNC gastrointestinal	leve-moderada leve	< 10% frecuente
Oseltamivir	Tamiflu	oral	CC < 30	no registradas	gastrointestinal	leve-moderada	frecuente (5-15%)
Zanamivir	Relenza	inhalación	No	no registradas	broncoespasmo	leve-grave	muy poco frecuente

CC = aclaramiento de creatinina en ml/min, SNC = sistema nervioso central.

Cuadro 2. Estudios de profilaxis con amantadina y rimantadina en influenza pandémica

Pandemia	Marco (N)	Fármaco	Dosis diaria (adultos)	Duración	Reducción porcentual (tasa de ataque) *		Observación
					Enfermedad influenza	Infección por influenza	
A/Hong Kong/68 (H3N2) (Smorodintsev et al, 1970){227}	Adultos jóvenes (6.383)	A	100 mg	12-30 días	49% (4,0% frente a 7,8%)	28% (42,1% frente a 58,4%)	Eficacia estimada de 63% para la enfermedad por el virus de influenza A confirmada
A/Hong Kong/68 (H3N2) (Galbraith et al, 1970){220}	Contactos familiares > 2 años de edad (176)	A	200 mg (dosis divididas)	10 días	6% (13,8% frente a 14,6%)	-35% (35,4% frente a 26,2%)	Caso inicial tratado Dosis de 100 mg/d para personas de 10-15 años. Ningún acontecimiento adverso grave
A/Hong Kong/68 (H3N2) (Nafta et al, 1970){228}	Adultos y niños (215)	A	200 mg (dosis divididas)	20 días	100% (0 frente a 17,6%)	49% (10,4% frente a 20,3%)	Ningún acontecimiento adverso significativo
A/Hong Kong/68 (H3N2) (Oker-Blom et al, 1970){224}	Adultos jóvenes (391)	A	200 mg (dosis divididas)	30 días	58% (11,3% frente a 27,0%)	52% (14,1% frente a 29,6%)	Cefalea: A 8,7%, P 3,4%; trastornos del SNC: A 7,3%
A/USSR/77 (H1N1) (Quarles et al, 1981){89}	Adultos jóvenes (308)	A	200 mg (dosis divididas)	6 semanas	31% (14,0% frente a 20,2%)	19% (26% frente a 32%)	Suspensión del tratamiento por acontecimientos adversos: A 5,6%, R 2,0%, P 4,0%
		R	200 mg (dosis divididas)		27% (14,7% frente a 20,2%)	9% (29% frente a 32%)	
A/USSR/77 (H1N1) (Monto et al, 1979){246}	Adultos jóvenes (286)	A	200 mg	6 semanas	71% (5,9% frente a 20,1%)	39% (18,3% frente a 30,2%)	Suspensión del tratamiento por acontecimientos adversos: A 8,3%, P 2,1%
A/USSR/77 (H1N1) (Pettersson et al, 1980){245}	Adultos jóvenes (militares) (225)	A	200 mg (dosis divididas)	3 o 5 semanas	42% (34,7% frente a 60,1%)	37% (47,4% frente a 75,3%)	Suspensión del tratamiento por acontecimientos adversos: A 18,8%, P 10,2%

A = amantadina; R = rimantadina; P = placebo.

* Tasa de ataque (inhibidor de M2 frente al placebo).