

Prevención y control de la influenza¹

Las epidemias de influenza ocurren habitualmente durante los meses de invierno y, en los Estados Unidos de América (EE. UU.), causan aproximadamente 20 000 muertes al año. Los virus de la influenza también pueden causar pandemias, durante las cuales las tasas de enfermedad y de complicaciones relacionadas con la influenza pueden aumentar enormemente en todo el mundo. Las tasas de infección más elevadas corresponden a los niños, pero las mayores tasas de enfermedad grave y muerte se registran en mayores de 65 años y en personas de cualquier edad con enfermedades subyacentes que aumentan el riesgo de sufrir complicaciones. La vacunación es el principal método para prevenir la influenza y sus complicaciones graves. En este informe del Comité Consultivo sobre Prácticas de Vacunación (*Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP*) de los EE. UU., los principales grupos en los que se recomienda la vacunación anual son:

- Las personas con alto riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la influenza (mayores de 65 años y pacientes con determinadas enfermedades crónicas).
- Las personas de 50 a 64 años, pues tienen una elevada prevalencia de esas enfermedades crónicas.
- Quienes viven con personas de alto riesgo o cuidan de ellas (profesionales sanitarios y familiares que tienen contacto frecuente con la personas de alto riesgo y les pueden transmitir la influenza).

La vacunación reduce la incidencia de la influenza y las consultas médicas en todos los grupos de edad, la hospitalización y la muerte en personas con alto riesgo, la otitis media en niños y el absentismo laboral en adultos. Aunque la vacunación es la piedra angular del control de la influenza, este documento también proporciona información acerca del uso de fármacos antivíricos.

Los virus de la influenza A y B son los dos tipos que causan epidemias en el ser humano. Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos en función de dos antígenos superficiales: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N); no así los virus de la influenza B. Desde 1977, los virus que han estado en circulación mundial son los A (H1N1), los A (H3N2) y los B. Recientemente, en muchos países también se han detectado virus A (H1N2), probablemente resultantes de una redistribución genética entre los virus A (H3N2) y A (H1N1). Los virus A y

Palabras clave: influenza, vacuna contra la influenza, amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir.

¹ Basado en el documento "Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" publicado en MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(No. RR-3):1-34 y disponible a texto completo, en inglés, en <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5103.pdf>

B se pueden clasificar todavía más en función de sus características antigénicas. Es frecuente la aparición de nuevas variantes debido a frecuentes cambios antigénicos menores (*antigenic drift*) causados por mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación del virus. Es esta la causa de la aparición de epidemias estacionales y el motivo de que cada año se incorporen nuevas cepas a la vacuna. Estos cambios antigénicos son más rápidos en los virus A que en los B. La inmunidad frente a los antígenos superficiales, en especial frente a la hemaglutinina, reduce la probabilidad de infección y la gravedad de la enfermedad en caso de que se produzca infección. La inmunidad frente a los virus de un tipo o subtipo confiere escasa o nula protección frente a otros virus, y los anticuerpos frente a una variante del virus pueden no proporcionar protección frente a una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo.

Los virus de la influenza se propagan de persona a persona, sobre todo a través de la tos y los estornudos de los infectados. El período de incubación es de 1 a 4 días (media de 2). Los pacientes suelen ser infectantes desde el día anterior hasta 5 días después de la aparición de los síntomas; este período puede llegar a ser de varias semanas en pacientes con inmunodepresión grave. La influenza no complicada se caracteriza por el inicio brusco de síntomas y signos generales y respiratorios (fiebre, mialgias, cefaleas, intenso malestar, tos no productiva, dolor de garganta y rinitis). No es fácil distinguir la influenza de otras infecciones respiratorias únicamente por la clínica. La enfermedad suele resolverse en pocos días, pero la fiebre y el malestar pueden persistir hasta más de 2 semanas. En algunas personas la influenza puede exacerbar enfermedades subyacentes (por ejemplo, neumopatías y cardiopatías) y producir neumonía vírica primaria o bacteriana secundaria. La influenza también puede asociarse a encefalopatía, mielitis transversa, síndrome de Reye, miositis, miocarditis o pericarditis.

El riesgo de complicaciones, hospitalizaciones y muertes debidas a la influenza es más elevado en los mayores de 65 años, en los niños muy pequeños y en pacientes con algunas enfermedades subyacentes. Las muertes relacionadas con la influenza pueden deberse a neumonías o a la exacerbación de enfermedades cardiopulmonares y otras enfermedades crónicas. Más del 90% de las muertes atribuidas a la neumonía y a la influenza ocurren en personas mayores.

La principal opción para reducir el impacto de la influenza es la vacunación anual de las personas con alto riesgo de complicaciones. La cobertura se puede incrementar vacunando a estas personas durante sus contactos con el sistema sanitario antes de la temporada de influenza. La vacunación de los

profesionales sanitarios y de otras personas en contacto con las personas en riesgo también puede reducir la transmisión y las complicaciones relacionadas con la influenza. Los antiviricos específicos frente al virus de la influenza son un complemento fundamental de la vacuna, pero no la sustituyen.

La vacuna está hecha con virus altamente purificados e inactivados que han crecido en huevos embrionados de gallina. También existen preparaciones de subviriones y antígenos superficiales purificados. Los diferentes fabricantes usan distintos procesos de fabricación, entre ellos diferentes compuestos para inactivar los virus y diferentes antibióticos para impedir la contaminación bacteriana. La vacuna puede contener un conservante mercurial, el tiomersal, pero recientemente se ha decidido empezar a reducir o eliminar su presencia, para reducir la exposición total al mercurio. Las vacunas contra la influenza contienen las hemaglutininas de las cepas (habitualmente dos de tipo A y una de tipo B), que probablemente estén circulando durante el invierno siguiente. La vacuna trivalente recomendada para el 2002–2003 contiene antígenos similares a los de las cepas A/Moscú/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/Hong Kong/330/2001.

La eficacia de la vacuna depende principalmente de la edad e inmunocompetencia del receptor y del grado de similitud entre los virus circulantes y los presentes en la vacuna. Cuando estos son similares desde el punto de vista antigénico, la vacuna previene la influenza en aproximadamente un 70 a 90% de los adultos sanos de menos de 65 años. Tras la vacunación, los niños de tan solo 6 meses pueden crear concentraciones de anticuerpos protectoras, pero la respuesta de anticuerpos de los niños con alto riesgo puede ser menor que la de los niños sanos. Los ancianos y los pacientes con algunas enfermedades crónicas también pueden crear menores títulos de anticuerpos que los adultos jóvenes sanos.

La vacunación contra la influenza puede reducir tanto la pérdida de productividad como los costos sanitarios relacionados con la influenza. En un estudio de costo-eficacia se calculó un ahorro de aproximadamente 60 a 4 000 dólares estadounidenses (USD) por caso evitado en personas de 18 a 64 años, dependiendo del costo de la vacunación, de la tasa de ataque de la enfermedad y de la eficacia de la vacuna. En un estudio de costo-beneficio se estimó un ahorro anual medio de USD 13,66/persona vacunada, el 78% del cual correspondió a la productividad no perdida. No hay estudios económicos específicos sobre el grupo de 50 a 64 años y los estudios económicos sobre la vacunación de los niños son escasos. No obstante, en un estudio, la relación costo-utilidad aumentó con la edad, y también en los pacientes con enfermedades crónicas.

La cobertura de la vacunación contra la influenza en mayores de 65 años aumentó en los EE. UU. del 33% en 1989 al 66% en 1999. Entre los residentes en hogares de enfermería, fue del 64 a 82% en 1997 y del 83% en 1998. El objetivo propuesto para el 2010 en estos dos grupos es alcanzar una cobertura del 90%. En el año 2000, la tasa global de vacunación de las personas de 18 a 64 años con enfermedades de alto riesgo fue del 32%, muy inferior al objetivo propuesto (60%). Las tasas de vacunación registradas en niños también son bajas. La mayor prioridad es aumentar la cobertura en personas con alto riesgo de menos de 65 años, incluidos los niños. La vacunación de los trabajadores de la salud también es baja: 34% en 1997 y 38% en 2000. Aunque hay escasos datos sobre la vacunación de las embarazadas, parece ser inferior a lo deseado.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE LA VACUNA CONTRA LA INFLUENZA

La vacunación se recomienda firmemente en toda persona de más de 6 meses de edad con alto riesgo de sufrir complicaciones de la influenza y en los trabajadores sanitarios y demás personas, incluidos los familiares, en estrecho contacto con estos individuos. Además, también se puede vacunar a cualquier persona de más de 6 meses, para reducir el riesgo de que sea infectada.

Grupos que se deben vacunar

Personas con alto riesgo de complicaciones. Se recomienda la vacunación en los siguientes grupos:

- Mayores de 65 años.
- Residentes en hogares de enfermería y otros servicios para pacientes crónicos, independientemente de la edad.
- Adultos y niños con enfermedades cardiopulmonares crónicas, incluida el asma.
- Adultos y niños que durante el año anterior hayan necesitado hospitalización o seguimiento médico regular por padecer disfunción renal, hemoglobinopatías, inmunodepresión o enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes.
- Niños y adolescentes en tratamiento a largo plazo con aspirina, debido a su mayor riesgo de síndrome de Reye.
- Mujeres que vayan a estar en el segundo o tercer trimestre del embarazo durante la temporada de la influenza.

Personas de 50 a 64 años. El motivo para recomendar la vacunación de este grupo es que presenta

una elevada prevalencia de enfermedades de alto riesgo. El hecho de que se recomiende la vacunación de todo el grupo se debe a la necesidad de aumentar su cobertura vacunal y al hecho de que las estrategias basadas en la edad son más eficaces para este fin que las basadas en la selección de los pacientes de alto riesgo.

Personas que pueden transmitir la influenza a pacientes de alto riesgo. La disminución de esta transmisión puede reducir la mortalidad de la influenza en los pacientes de alto riesgo. Se deben vacunar los siguientes grupos:

- Médicos, enfermeras y otro personal de hospitales y centros ambulatorios.
- Empleados de hogares de enfermería y de otros servicios y residencias para pacientes crónicos que estén en contacto con los pacientes o los residentes.
- Personal que les proporcione asistencia domiciliaria a los pacientes de los grupos de alto riesgo.
- Familiares de los pacientes de los grupos de alto riesgo, incluidos los niños.

Información adicional sobre la vacunación de determinadas poblaciones

Embarazadas. El embarazo puede aumentar el riesgo de complicaciones graves de la influenza debido al aumento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico y del consumo de oxígeno, de la disminución de la capacidad pulmonar y de los cambios de la función inmunitaria. Debido a este aumento del riesgo de complicaciones, se recomienda vacunar a las embarazadas que durante la temporada de la influenza vayan a estar en el segundo o tercer trimestre. Muchos prefieren proceder a la vacunación durante el segundo trimestre, porque generalmente se recomienda evitar las vacunaciones en el primer trimestre. No obstante, a las embarazadas con enfermedades que aumenten el riesgo se las debe vacunar antes de la temporada de la influenza, cualquiera que sea la fase del embarazo en la que se encuentren. Un estudio de más de 2 000 embarazadas no mostró efectos adversos fetales de la vacuna contra la influenza, pero son necesarios más datos para confirmar la seguridad de la vacunación durante el embarazo.

Pacientes infectados por el VIH. Aunque hay poca información sobre los beneficios de la vacunación contra la influenza en estos pacientes, se ha demostrado que produce títulos de anticuerpos considerables en pacientes con recuentos elevados de linfocitos T CD4⁺. En pacientes con infección avanzada y

recuentos bajos de linfocitos T CD4⁺, los títulos de anticuerpos inducidos por la vacunación pueden no llegar a ser protectores. No se ha demostrado un deterioro de los recuentos de linfocitos T CD4⁺ ni una progresión más rápida de la enfermedad tras la vacunación contra la influenza. En resumen, como la influenza puede causar enfermedad grave y la vacunación puede generar títulos de anticuerpos que confieran protección, se considera que la vacunación puede ser beneficiosa en pacientes infectados por el VIH, incluidas las embarazadas.

Madres lactantes. Ni la vacunación tiene efectos adversos sobre la lactancia, ni la lactancia altera la respuesta inmunitaria, por lo que no constituye una contraindicación para la vacunación.

Viajeros. El riesgo de exposición a la influenza durante los viajes depende del destino y de la época del año. En las regiones tropicales, la influenza puede ocurrir en cualquier época del año. En las regiones templadas de los hemisferios norte y sur también puede ocurrir durante el verano, especialmente en viajes organizados en los que participan personas venidas de regiones donde en esa época haya virus circulando. Por lo tanto, las personas con alto riesgo de complicaciones que no hayan sido vacunadas durante el otoño-invierno anterior deberían vacunarse cuando piensen viajar a los trópicos, participar en viajes organizados en cualquier época del año o viajar al otro hemisferio cuando allí sea otoño-invierno. No hay información sobre los beneficios de la revacunación antes de un viaje veraniego si la persona ya ha sido vacunada el otoño anterior.

Población general. Además de los grupos en los que se recomienda la vacunación anual, también se puede vacunar a cualquier persona de más de 6 meses de edad que quiera reducir su probabilidad de contraer la enfermedad. También es conveniente vacunar a las personas que prestan servicios esenciales a la comunidad, para evitar el colapso de dichos servicios durante los brotes de influenza.

Niños pequeños sanos. Como los niños de 6 a 23 meses corren un riesgo considerablemente mayor de hospitalización relacionada con la influenza, se alienta la vacunación de todos ellos, siempre que sea factible, pero antes de que se pueda hacer una recomendación firme habría que resolver varias cuestiones pendientes que el ACIP está estudiando. Mientras tanto, sí se recomienda firmemente la vacunación de todos los mayores de 6 meses con enfermedades de alto riesgo. La actual vacuna inactivada no está aprobada para menores de 6 meses, que es el grupo pediátrico con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza; en

estos niños, la vacunación de sus contactos domésticos y de quienes los cuidan fuera de casa puede contribuir a reducir el riesgo de que contraigan la enfermedad.

Personas que no deberían vacunarse

La vacuna inactivada contra la influenza no se debe administrar a personas con antecedentes de hipersensibilidad al huevo o a otros componentes de la vacuna. En estos casos se puede recurrir al uso profiláctico de antivíricos. En personas que puedan beneficiarse mucho de la vacuna esta se puede administrar tras un proceso adecuado de desensibilización. Las personas con enfermedades febriles agudas no deben vacunarse hasta que los síntomas remitan. Sin embargo, las enfermedades menores, febriles o no, no contraindican la vacunación.

Posología

Las dosis recomendadas dependen de la edad. En niños menores de 9 años que se vacunen por primera vez, se recomienda administrar dos dosis con un intervalo de más de 1 mes entre ambas. En los adultos, la administración de una segunda dosis en la misma temporada no parece mejorar de forma apreciable la respuesta de anticuerpos. Aunque la vacuna de un año contenga más de un antígeno que ya se haya administrado en años anteriores, sigue siendo necesaria la administración de la vacuna del año, puesto que la inmunidad disminuye durante el año siguiente a la vacunación.

Vía de administración

La vacuna se debe administrar por vía intramuscular, en el deltoides, en adultos y niños mayores, y en la cara anterolateral del muslo en niños pequeños.

Efectos colaterales y reacciones adversas

Reacciones locales. En el adulto, el efecto colateral más frecuente (10 a 64% de los pacientes) es el dolor en la zona de la inyección, que dura menos de 2 días. Estas reacciones locales suelen ser leves.

Reacciones sistémicas. Tras la vacunación puede aparecer fiebre, malestar, mialgias y otros síntomas sistémicos, sobre todo en personas que se vacunan por primera vez. Estas reacciones comienzan 6 a 12 horas después de la vacunación y pueden durar 1 a 2

días. En ancianos y adultos jóvenes sanos la vacuna no se asocia a una mayor frecuencia de síntomas sistémicos que las inyecciones de placebo. Las notificaciones espontáneas al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de las Vacunas (*Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS*) indican que los más frecuentes son la fiebre, las reacciones en la zona de la inyección y las erupciones cutáneas. Las reacciones inmediatas, presuntamente alérgicas, (ronchas, angioedema, asma alérgica y anafilaxia sistémica) son raras y probablemente se deban a la hipersensibilidad a algún componente de la vacuna. La mayoría de estas reacciones se deben probablemente a la presencia residual de proteínas del huevo. Quienes hayan sufrido ronchas, tumefacción de los labios o la lengua, o síntomas respiratorios agudos después de comer huevos, deberían consultar a un médico antes de vacunarse. Quienes padezcan hipersensibilidad al huevo mediada por IgE también corren mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas a la vacuna.

Síndrome de Guillain-Barré. La vacuna contra la influenza suina de 1976 se asoció a un aumento de la frecuencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB), pero las investigaciones realizadas hasta la fecha indican que las demás vacunas contra la influenza no se asocian a un aumento considerable de la frecuencia de este síndrome, que se estima en poco más de un caso adicional por millón de personas vacunadas. Por lo tanto, el riesgo estimado de SGB es mucho menor que el de influenza grave. Las personas con antecedentes de SGB tienen mayores probabilidades de volver a sufrir el síndrome que quienes no lo han sufrido nunca. Por lo tanto, la prudencia aconseja evitar la vacunación de personas sin alto riesgo de complicaciones de la influenza que hayan sufrido SGB en las 6 semanas siguientes a una vacunación previa. En estas personas se puede recurrir a la quimioprofilaxis. Aunque los datos existentes son escasos, en la mayoría de las personas con antecedentes de SGB y alto riesgo de complicaciones de la influenza, los beneficios de la vacunación justifican su realización anual.

Administración simultánea de otras vacunas

Hay una considerable sobreposición entre los grupos de adultos en los que está indicada la vacunación contra la influenza y aquellos en los que está indicada la vacunación antineumocócica. En quienes no hayan recibido todavía la vacuna antineumocócica, a pesar de estar indicada, esta debería administrarse juntamente con la vacuna contra la influenza. Se pueden administrar las dos al mismo tiempo, en diferentes sitios, sin que aumenten los efectos colaterales. No hay estudios sobre la admi-

nistración simultánea de la vacuna contra la influenza inactivada y las vacunas infantiles. Sin embargo, como las vacunas inactivadas no suelen interferir con la respuesta inmunitaria a otras vacunas vivas o inactivadas, se considera que los niños pueden ser vacunados contra la influenza al mismo tiempo que reciben otras vacunas.

Medidas para poner en práctica estas recomendaciones

Para que los programas de vacunación tengan éxito hay que combinar la publicidad y la información de los trabajadores sanitarios y de otros posibles receptores de la vacuna, un plan para identificar a las personas con alto riesgo, el uso de sistemas de recuerdo y la supresión de las barreras administrativas y financieras que impiden que las personas sean vacunadas. Las personas en las que está indicada la vacunación pueden ser identificadas y vacunadas en servicios de atención ambulatoria, en hogares de enfermería y otras residencias que atienden a pacientes crónicos, en hospitales y en otros servicios que presten asistencia a mayores de 50 años. Además, también se debe contar con la participación de las enfermeras y demás personal sanitario que preste servicios a domicilio.

Posibles nuevas vacunas

Las vacunas contra la influenza a base de virus vivos atenuados, administradas por vía intranasal ya se están utilizando en algunos países, como Rusia. Existen formulaciones monovalentes, bivalentes y trivalentes. Entre sus potenciales ventajas se encuentran la posibilidad de inducir una amplia respuesta inmunitaria mucosa y sistémica, la facilidad de administración y la mejor aceptación de la vía intranasal, en comparación con la intramuscular. Su eficacia parece ser equivalente a la de la vacuna de virus inactivados.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE ANTIVÍRICOS EN LA INFLUENZA

Los antivíricos específicos frente al virus de la influenza son un complemento de la vacuna en la prevención y el control de la enfermedad, pero no la sustituyen. En los EE. UU. están aprobados cuatro fármacos para esta indicación: la amantadina, la rimantadina, el zanamivir y el oseltamivir. La amantadina y la rimantadina pertenecen al mismo grupo químico y son activas frente a los virus de la influenza A, pero no frente a los B. La amantadina

está aprobada para el tratamiento y la profilaxis tanto en adultos como en niños de más de 1 año. La rimantadina, por su parte, también está aprobada con fines profilácticos y terapéuticos en los adultos, pero solo con fines profilácticos en los niños, apesar de que algunos especialistas consideran que también se puede utilizar en el tratamiento de los niños. El zanamivir y el oseltamivir son inhibidores de la neuraminidasa activos frente a los virus de la influenza A y B; el primero está aprobado para el tratamiento en mayores de 7 años, y el segundo para el tratamiento en mayores de 1 año y para la profilaxis en mayores de 13 años. Además, hay diferencias entre los cuatro fármacos en lo que se refiere a sus características farmacocinéticas, efectos colaterales, vías de administración, posología y costo.

Papel del diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico precoz de la influenza puede reducir el uso inapropiado de antibióticos y posibilitar el uso de antivíricos. El diagnóstico clínico de la influenza tiene importantes limitaciones, dado que existen muchas otras enfermedades con manifestaciones similares. Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la influenza incluyen el cultivo, la serología, las pruebas rápidas de antígenos, la reacción en cadena de la polimerasa y la inmunofluorescencia. La sensibilidad y la especificidad dependen de la prueba, del laboratorio donde se realiza, del tipo de prueba realizada y del tipo de muestra analizada. Por ejemplo, las muestras nasofaríngeas son mucho más eficaces que los frotis faríngeos. Entre las pruebas rápidas, que proporcionan resultados en media hora, algunas solo detectan los virus de la influenza A, otras detectan los A y los B, pero no los distinguen, y otras, además de detectar a ambos, los distinguen; su especificidad, y en particular su sensibilidad, son inferiores a las del cultivo. Además, el cultivo es fundamental para obtener información específica sobre los subtipos y cepas circulantes, necesaria para comparar las cepas circulantes con las de la vacuna, para tomar decisiones acerca del tratamiento y la profilaxis, para formular las vacunas del año siguiente, para vigilar la aparición de resistencia a los antivíricos y para detectar la aparición de nuevos subtipos de virus de la influenza A que puedan suponer un riesgo de pandemia.

Indicaciones

Tratamiento. Cuando se administran a individuos sin otras enfermedades en los 2 días después del inicio de la enfermedad, la amantadina, la rimantadina,

el zanamivir y el oseltamivir reducen la duración de la influenza no complicada, pero ninguno de los cuatro ha demostrado ser eficaz para prevenir las complicaciones graves relacionadas con la influenza. Para reducir la aparición de virus resistentes, el tratamiento se debe interrumpir en cuanto lo permita el estado clínico del paciente, generalmente a los 3 a 5 días de su comienzo o 1 a 2 días después de la desaparición de los síntomas y signos. La duración recomendada del tratamiento con zanamivir u oseltamivir es de 5 días.

Quimioprofilaxis. La eficacia profiláctica de la amantadina y la rimantadina oscila entre el 70 y el 90%. Cuando se usan como profilácticos, ambos fármacos pueden evitar la enfermedad clínica, sin impedir la infección subclínica, con lo cual permiten que se creen anticuerpos protectores frente a los virus circulantes, una vez que no interfieren con la respuesta de anticuerpos a la vacuna. Los inhibidores de la neuraminidasa tienen una eficacia similar (82–84%). No hay datos sobre la eficacia profiláctica de ninguno de los cuatro fármacos en pacientes con inmunodepresión grave. Para obtener la máxima eficacia profiláctica, los fármacos deben tomarse diariamente mientras haya influenza en la comunidad, pero para obtener mejor relación coste-eficacia, se pueden tomar solo durante el período de máxima actividad de la influenza. Como los anticuerpos pueden no aparecer en los adultos hasta 2 semanas después de la vacunación, en caso de que esta se realice cuando ya haya virus circulando, se puede considerar la administración de quimioprofilaxis durante ese período a las personas con alto riesgo. Los menores de 9 años vacunados por primera vez pueden necesitar 6 semanas de profilaxis: 4 semanas después de la primera dosis y otras 2 después de la segunda. Durante la máxima actividad de la influenza se puede considerar la quimioprofilaxis en personas no vacunadas que tengan contacto frecuente con individuos de alto riesgo (por ejemplo: empleados de hospitales, clínicas, servicios de cuidados crónicos, familiares, enfermeras a domicilio y trabajadores voluntarios). En caso de que se produzca un brote causado por una variante no cubierta por la vacuna, se debe considerar la vacunación en todas estas personas, independientemente de que estén vacunadas o no. Se puede considerar la quimioprofilaxis en personas de alto riesgo en las que sea de esperar una respuesta insuficiente a la vacunación, como los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. También se puede usar la quimioprofilaxis en cualquier persona que no esté vacunada y quiera evitar la influenza.

Control de los brotes de influenza en instituciones sanitarias. El uso terapéutico y profiláctico de antiví-

ricos es un componente fundamental de esta estrategia. Ante un brote, la quimioprofilaxis se debe iniciar tan pronto como sea posible para reducir la propagación del virus, y se debe administrar durante más de 2 semanas a todos los residentes, independientemente de que hayan sido vacunados el otoño anterior. Si se siguen produciendo casos, la quimioprofilaxis debe continuar hasta aproximadamente 1 semana después del final del brote. Además, se le puede proporcionar quimioprofilaxis al personal no vacunado que atiende a pacientes con alto riesgo.

Posología

Las dosis dependen de la edad y de las enfermedades concomitantes.

Niños. La dosis terapéutica y profiláctica de amantadina es de 4,4 a 8,8 mg/kg/día, sin superar los 150 mg/día, en niños de 1 a 9 años, pero a fin de reducir el riesgo de toxicidad puede ser conveniente administrar solo 5 mg/kg/día, sin superar los 150 mg/día. En mayores de 10 años, la dosis es de 200 mg/día (en dos tomas), pero si el niño pesa menos de 40 kg se aconseja una dosis de 5 mg/kg/día, independientemente de la edad. Las recomendaciones para la rimantadina son similares. La dosis de zanamivir en mayores de 7 años es de dos inhalaciones de 5 mg (total de 10 mg) cada 12 h. La dosis de oseltamivir depende del peso: 30 mg dos veces al día en los niños de menos de 15 kg; 45 mg dos veces al día en los de 15 a 23 kg; 60 mg dos veces al día en los de 23 a 40 kg, y 75 mg dos veces al día en los de más de 40 kg. En los mayores de 13 años la dosis terapéutica es de 75 mg dos veces al día, y la dosis profiláctica de 75 mg una vez al día.

Mayores de 65 años. La dosis profiláctica o terapéutica de amantadina no debe superar los 100 mg, porque la función renal disminuye con la edad; en algunas personas puede ser necesario reducirla aún más. La incidencia y la gravedad de los efectos colaterales neurológicos centrales de la rimantadina están aumentadas en este grupo, en el que se recomiendan dosis profilácticas de 100 mg/día y dosis terapéuticas también de 100 mg/día en residentes en hogares de enfermería; en pacientes tratados en la comunidad, la dosis de 200 mg/día debe reducirse a 100 mg/día en caso de que presenten efectos colaterales. Por sí sola, la edad no es motivo para reducir las dosis de zanamivir ni oseltamivir.

Pacientes con insuficiencia renal. La dosis de amantadina debe reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1,73 m², y la

dosis de rimantadina debe reducirse a 100 mg/día en pacientes con aclaramiento de creatinina < 10 mL/min. La hemodiálisis contribuye muy poco al aclaramiento de la amantadina y la rimantadina. En pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis de zanamivir durante tratamientos de 5 días. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 10 a 30 mL/min, la dosis terapéutica de oseltamivir se debe reducir a 75 mg una vez al día, y la dosis profiláctica a 75 mg en días alternos.

Pacientes con hepatopatía. No se ha observado un aumento de las reacciones adversas a la amantadina en estos pacientes. Se recomienda reducir la dosis de rimantadina a 100 mg/día en pacientes con disfunción hepática grave. No hay estudios sobre el zanamivir y el oseltamivir en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes con convulsiones. Los pacientes con convulsiones tratados con amantadina deben ser observados cuidadosamente debido al riesgo de aumento de la actividad convulsiva. La rimantadina no ha sido bien estudiada en este aspecto. No hay estudios epidemiológicos que muestren un aumento del riesgo de convulsiones con el zanamivir o el oseltamivir.

Vías de administración

La amantadina, la rimantadina y el oseltamivir se administran por vía oral. La amantadina y la rimantadina están disponibles en comprimidos y en jarabe, y el oseltamivir en cápsulas y suspensión oral. El zanamivir se presenta como polvo seco para inhalación oral.

Farmacocinética

Cerca del 90% de la amantadina se excreta, sin cambios, en la orina. Cerca del 75% de la rimantadina se metaboliza en el hígado y tanto ella como sus metabolitos son excretados por los riñones. El 70 a 87% de la dosis de zanamivir inhalada se deposita en la orofaringe y solo el 7 a 21% llega a los pulmones. Un 4 a 17% de la dosis total inhalada es absorbida hacia la circulación sistémica y se excreta, sin cambios, en la orina. El fármaco no absorbido se excreta en las heces. Cerca del 80% de la dosis oral de oseltamivir es absorbida hacia la circulación sistémica y transformada por las esterasas hepáticas en carboxilato de oseltamivir, el compuesto activo, que es excretado en la orina, igual que el oseltamivir no metabolizado.

Efectos colaterales y reacciones adversas

Al usar estos fármacos hay que tomar en consideración la edad, peso y función renal del paciente, la presencia de otras enfermedades, la indicación (profiláctica o terapéutica) y las posibles interacciones con otras medicaciones.

Amantadina y rimantadina. Ambos fármacos pueden producir efectos colaterales neurológicos centrales (nerviosismo, ansiedad, insomnio, dificultad de concentración, etc.) y gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y anorexia), pero la incidencia de efectos neurológicos es mayor con la amantadina que con la rimantadina. Los efectos colaterales de estos fármacos suelen ser leves y desaparecer al suspender el tratamiento, y pueden disminuir después de la primera semana de tratamiento, aunque este prosiga. No obstante, también se han observado efectos colaterales graves, como grandes cambios comportamentales, delirio, alucinaciones, agitación y convulsiones, que generalmente han ocurrido en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal, convulsiones o trastornos psiquiátricos. La reducción de la dosis reduce la incidencia y gravedad de estos efectos. En casos de sobredosis aguda de amantadina se ha descrito toxicidad neurológica, renal, respiratoria y cardíaca. Como la amantadina tiene efectos anticolinérgicos y puede causar midriasis, no se debe usar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Zanamivir. Debido al riesgo de acontecimientos graves y a la falta de pruebas de su eficacia en estos pacientes, no se recomienda la administración de zanamivir a pacientes con enfermedades de las vías respiratorias, como el asma. Se han descrito reacciones alérgicas, como edema facial y orofaríngeo.

Oseltamivir. Sus principales efectos colaterales, las náuseas y los vómitos, pueden ser menos intensos cuando se toma con alimentos.

Uso durante el embarazo

No hay estudios clínicos sobre la seguridad y la eficacia de la amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir en embarazadas, pero en estudios con animales la amantadina y la rimantadina han demostrado ser teratogénicas y embriotóxicas a dosis muy altas. Estos cuatro fármacos solo se deben usar durante el embarazo cuando sus potenciales beneficios justifiquen el potencial riesgo para el embrión y el feto.

Interacciones farmacológicas

Se aconseja una observación cuidadosa cuando se administran simultáneamente amantadina y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, sobre todo los estimulantes. La administración simultánea de antihistamínicos o anticolinérgicos también puede aumentar la incidencia de reacciones adversas neurológicas. No se han identificado interacciones clínicamente importantes entre la rimantadina y otros fármacos, y lo mismo ocurre con el zanamivir y el oseltamivir, aunque en el caso de los inhibidores de la neuraminidasa los datos existentes son escasos. No hay datos sobre la eficacia y la seguridad de las combinaciones entre cualesquiera de estos cuatro fármacos.

Resistencia a los antivíricos

Los virus resistentes a la amantadina tienen resistencia cruzada a la rimantadina, y viceversa. Pueden aparecer virus resistentes a estos fármacos en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con ellos. Los virus resistentes a la amantadina y a la rimantadina no son más virulentos ni más transmisibles que los virus sensibles. Se ha detectado la aparición de resistencia al zanamivir y oseltamivir durante el tratamiento, pero no parece ser un fenómeno frecuente. Sin embargo, las pruebas diagnósticas existentes no son óptimas para detectar la resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa.

SYNOPSIS

Prevention and control of influenza

This piece summarizes a report that updates the recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices of the United States of America with regard to the use of the influenza vaccine and of specific antiviral agents for influenza. The recommended 2002–2003 trivalent vaccine virus strains are A/Moscow/10/99 (H3N2)-like, A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like, and B/Hong Kong/330/2001-like. The piece defines the groups who should be vaccinated and the persons who should not be, as well as adverse reactions to the vaccine. Influenza antivirals are a complement to—but not a replacement for—the vaccine in preventing and controlling the disease. The piece also analyzes for the antiviral agents the indications for their use, dosage, routes of administration, pharmacokinetic characteristics, interactions, and side effects.
