

Preparación ante una posible pandemia de gripe aviaria. Aportación del servicio de farmacia hospitalaria

LA ENFERMEDAD

La gripe aviaria causada por el virus de la *influenza A* (H5N1) ha ocasionado un número significativo de casos de enfermedad grave en humanos. En la fase pandémica actual la mayoría de los casos en humanos se han contagiado de la enfermedad por vía inhalatoria, tras un contacto directo con las aves o sus excretas. Estos casos se han diagnosticado en personas expuestas de una forma directa y continuada a aves. La transmisión hombre-hombre sólo se ha demostrado en un caso bien documentado¹.

La enfermedad aparece, de forma típica en niños o adultos jóvenes previamente sanos, como una enfermedad parecida a la gripe con un periodo de incubación de 4 días. Se presentan síntomas típicos de la gripe, pero con relativamente alta incidencia de diarrea e infrecuente de faringitis. Rápidamente aparece un síndrome de distrés respiratorio, y los enfermos mueren de la enfermedad a los 8 días. La mayoría de los pacientes requieren ventilación mecánica dentro de las 48 h de inicio de los síntomas e ingreso en UCI por fallo multiorgánico. La alta frecuencia de diarrea sugiere que el virus se replica a nivel intestinal, y un estudio de autopsia confirma esto. Los pacientes que fallecen tienen niveles altos de mediadores inflamatorios, interleukina IL-6, IL-8 y IL-1B. Existen pocos datos procedentes de autopsias, pero los disponibles muestran el espacio alveolar lleno con exudados fibrinosos, hemáties, formación de membrana hialina e infiltrados linfocíticos² (Tabla I).

Tabla I. Relación de casos declarados a 27 de abril de 2006³

	Casos 2003-2006	Muertes 2003-2006
Azerbaián	7	5
Camboya	5	5
China	16	11
Indonesia	29	22
Iraq	2	2
Tailandia	22	14
Turquía	12	4
Vietnam	93	42
Total	186	105

Cabeza Barrera J, Batista Paloma FJ. Preparación ante una posible pandemia de gripe aviaria. Aportación del Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp* 2006; 30: 201-205.

RECOMENDACIONES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Las estrategias de manejo de la situación actual deben estar orientadas a retrasar la aparición de un virus pandémico o impedir su propagación internacional.

Cada contagio humano supone una nueva oportunidad para que mute el virus y se transforme en una cepa pandémica plenamente transmisible. La vacunación y el uso de antivirales son dos de las respuestas más importantes para reducir la morbimortalidad durante la pandemia. Sin embargo, si se mantienen las tendencias actuales, ninguna de esas intervenciones podrá llevarse a cabo en la medida, ni con la equidad deseable al comienzo de la pandemia, ni siquiera hasta transcurridos muchos meses. Cada día que se gane de fabricación pueden suponer cinco millones de dosis adicionales de vacunas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una serie de medidas estratégicas frente a una posible pandemia de gripe aviaria cuyos objetivos son⁴:

1. En la fase pre-pandémica:
 - Reducir las oportunidades de infección humana.
 - Reforzar el sistema de alerta anticipada.
2. En la fase de aparición de un virus pandémico.
 - Contener o retrasar la propagación en su origen.
3. En la fase de pandemia declarada y propagación internacional.
 - Reducir la morbilidad, la mortalidad y los trastornos sociales.
 - Realizar investigaciones para orientar las medidas de respuesta.

La OMS, a través de diversos expertos, ha sugerido que aplicando medidas enérgicas, centradas en el uso profiláctico de antivirales, se podría contener la pandemia en su origen, o por lo menos, atenuar su propagación, con lo que se ganaría tiempo para establecer medidas de emergencia y aumentar los suministros de vacunas. Se debería combinar la administración de antivirales con la cuarentena de zonas.

La OMS recomienda que la movilización de los antivirales a partir de las reservas, su puesta a disposición de la población afectada y su administración a un número suficientemente amplio de personas se hagan con rapidez.

Aunque el éxito de la alternativa de tratamiento con antivirales no está garantizado, es necesario llevarlo a cabo, ya que supone una de las escasas posibilidades de prevención ante un acontecimiento que previsiblemente tendría graves consecuencias para todos los países del mundo.

La OMS recomienda que los países que tengan recursos suficientes inviertan en antivirales para uso interno, sobre todo al comienzo de la pandemia, cuando la vacunación masiva es inviable y hay que proteger a los grupos prioritarios, como los trabajadores que actúan en primera línea⁴.

MEDICAMENTOS ANTIVIRALES DISPONIBLES

Los medicamentos disponibles para el tratamiento del virus de la gripe pertenecen a dos grupos de fármacos antivirales: los inhibidores de la proteína M2 y los inhibidores de la neuraminidasa.

Los inhibidores de la proteína M2 son amantadina y rimantadina. Ambos son activos sobre el virus de la gripe A y sólo amantadina está comercializada en España⁵. Se ha demostrado en estudios experimentales que el virus H5N1 es resistente a los inhibidores de la proteína M2 y, por tanto, no serían útiles para la pandemia por este virus.

Amantadina en profilaxis de la infección por el virus de la influenza ha presentado efectos adversos entre el 5-10% de los casos: alteraciones gastrointestinales y del sistema nervioso central (ansiedad, insomnio, náuseas, etc.) transitorias y que desaparecen al cesar el tratamiento. Los efectos secundarios son más graves en personas con insuficiencia renal o con enfermedades psiquiátricas previas⁶.

Los fármacos inhibidores de la neuraminidasa disponibles a nivel mundial son oseltamivir y zanamivir, ambos activos sobre el virus de tipo A y B. Interfieren la libera-

ción de la progenia del virus gripal desde las células infectadas, lo cual previene la infección de nuevas células y reduce la expansión del virus en el árbol respiratorio.

Zanamivir sólo está autorizado para el tratamiento de la gripe tanto A como B en adultos y adolescentes (12 años) que muestran síntomas típicos de la gripe cuando se ha detectado la presencia del virus en la comunidad. Su caducidad es de 3 años⁶.

Oseltamivir está autorizado para la profilaxis y el tratamiento de la gripe. El tratamiento tiene una duración de 7 días post-exposición y como tratamiento pre-exposición un máximo de 6 semanas⁷. La vía de administración es oral y su fecha de caducidad de 4 años. La caducidad del principio activo adquirido como producto químico es de 11 años.

Existen datos experimentales procedentes de la Red Mundial de Vigilancia de la Gripe de la OMS que indican la sensibilidad del H5N1 al oseltamivir y la resistencia a los inhibidores de la proteína M2⁸. No existen ensayos clínicos realizados en humanos, salvo los datos publicados de los casos afectados.

Los ensayos clínicos de zanamivir demuestran un buen perfil de seguridad, salvo en pacientes que padecen asma en los que se ha producido broncoespasmo.

Los efectos adversos más frecuentes con oseltamivir son náuseas y vómitos (4-9%) (Tabla II).

La eficacia del oseltamivir es poco probable que sea óptima cuando se inicia tardíamente el tratamiento en el curso de la enfermedad. El beneficio del tratamiento se sugiere por el rápido descenso de la carga viral hasta niveles indetectables en 4 pacientes supervivientes de una serie estudiada (8 pacientes). Por el contrario, el virus se detecta al final del tratamiento en tres pacientes que fallecen de la infección después de recibir todo el ciclo de tratamiento, dos de los cuales tienen aislamientos de virus resistentes a oseltamivir en las muestras de la orofaringe⁹.

Se han aislado variantes de influenza A (H5N1) resis-

Tabla II

Medicamento	Forma farmacéutica	Indicación	Posología
Amantadina (Amantadina Level®)	Cápsulas 75 mg orales	Tratamiento y profilaxis de la gripe tipo A	Niños: 2,2-4,4 mg/kg/12 h Adultos: 10 mg/12 h Ancianos: 100 mg/24h
Zanamivir (Relenza®)	Polvo 5 mg para inhalación oral	Tratamiento de la gripe tanto A como B en adultos y adolescentes (12 años) que muestran síntomas típicos de la gripe cuando se ha detectado la presencia del virus en la comunidad	100 mg/12 h durante 5 días
Oseltamivir (Tamiflu®)	Cápsula 75 mg oral Suspensión extemporánea oral	Prevención (>=13 años) y tratamiento (>=1 años) de la gripe A y B.	Tratamiento: 75 mg/24 h 5 días Profilaxis: 75 mg/24 h hasta 6 semanas

tentes a oseltamivir en dos pacientes que fallecieron de la infección en un caso a pesar del inicio temprano del tratamiento, y los autores proporcionan evidencias que sugieren que la presencia de virus detectable después de terminar el tratamiento se asocia con pobres resultados, además indican que deben investigarse estrategias que mejoren la eficacia viral: utilizar dosis mayores, duración mayor de la terapia o terapias combinadas¹⁰.

Las cepas con la mutación H247T deben tratarse con zanamivir².

La OMS ha manifestado la necesidad de emprender estudios para determinar la dosis óptima de oseltamivir, ya que no hay ensayos clínicos que hayan demostrado la eficacia de este fármaco frente al virus H5N1¹¹ y además parece que la dosis recomendada en su ficha técnica es inferior a la necesaria¹⁰.

VACUNAS

Respecto a la disponibilidad de una vacuna eficaz, se han publicado los resultados de un ensayo clínico con una vacuna experimental frente al virus H5N1. Altas dosis administradas a adultos sanos, junto con una dosis de recuerdo al mes, inducían niveles de anticuerpos que, según los test actuales, neutralizarían el virus. Se está investigando en el sentido de añadir un adyuvante que permita disminuir la dosis de la vacuna y aumente la inmunidad⁹.

La OMS ha establecido que, una vez declarada la pandemia, todos los fabricantes dejarán de producir las vacunas estacionales y pasarán a fabricar la vacuna necesaria para la pandemia. Los diferentes países deben garantizar los lugares de almacenamiento y la logística adecuada para una vacunación pandémica masiva así como proveer los suministros suplementarios adecuados, tales como jeringas.

Entre las medidas propuestas para aumentar la capacidad de fabricación de vacunas está el incremento de la demanda de vacunas estacionales.

PLANES NACIONALES

El oseltamivir constituye la opción más importante de tratamiento y el acopio de este fármaco constituye una parte de los planes de preparación para la pandemia¹⁰. Unos 23 países han encargado antivirales para sus reservas nacionales, que empezarán a llegar al final del verano de 2006. La OMS en una reunión de 2004 llegó a la dura conclusión de que, de seguir las tendencias actuales, la mayoría de los países no tendrán acceso a la vacuna durante la primera oleada de la pandemia, y posiblemente mientras dure esta⁴.

Siguiendo las directrices de la OMS, el Ministerio de Sanidad y Consumo y las Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas han elaborado un plan para la

preparación de la respuesta ante una posible pandemia de gripe, basado en las recomendaciones de la OMS de abril de 2005¹².

Los objetivos generales son:

—Vigilancia epidemiológica y virológica de la gripe.

—Una vez identificado un nuevo subtipo de virus de la gripe, con potencial pandémico, adoptar las medidas adecuadas para reducir y retrasar la difusión del virus.

—Reducir el impacto de la pandemia en la salud de la población y mantener el funcionamiento de los servicios esenciales para la sociedad.

—Adaptar la respuesta y las medidas adoptadas a las fases que la OMS ha definido.

Siguiendo la clasificación de fases pandémicas de la OMS, actualmente estamos en la fase 3 del periodo de Alerta Pandémica: infección(es) humana(as) con un nuevo subtipo del virus de la gripe, pero sin transmisión persona a persona, o a lo sumo casos raros de transmisión a un contacto próximo. El objetivo en Salud Pública perseguido es: asegurar la rápida caracterización del nuevo subtipo del virus y la detección y notificación temprana de casos adicionales.

El plan nacional define actualmente un *caso sospecho de gripe aviaria* en humanos si presenta:

—Fiebre (> 38 °C) y síntomas respiratorios (tos o dificultad respiratoria) o cualquier otra enfermedad muy grave sin diagnóstico alternativo.

—Antecedente epidemiológico: historia de viaje a áreas afectadas de gripe aviaria (países donde hay casos confirmados de gripe H5N1 altamente patógena en aves, humanos u otras fuentes), o *uno de los siguientes*:

- Contacto cercano (1 m) con otros casos de enfermedad respiratoria severa o muerte inexplicada en un paciente procedente de un área afectada.

- Ser parte de una agrupación de trabajadores sanitarios con enfermedad respiratoria grave sin otro diagnóstico alternativo.

- Ser trabajador de laboratorio con exposición accidental al virus de la gripe A/H5.

- Ser trabajador o haber estado en contacto estrecho en los últimos 7 días con aves de corral o animales vivos o muertos (o sus productos) que hayan estado expuestos al virus de la gripe aviaria A/H5 altamente patógena.

El plan nacional define actualmente un *caso confirmado de gripe aviaria* en humanos si presenta *al menos uno* de los siguientes resultados de laboratorio:

—PCR positiva para virus de la gripe A/H5.

—Cultivo positivo para el virus de la gripe A/H5 (debe ser realizado en LBS3).

—Detección por inmunofluorescencia de antígenos subtipo grupal H5 en muestras del paciente mediante anticuerpos monoclonales anti-H5 positivos.

—Incremento ≥ 4 veces entre el título de anticuerpos específicos H5 entre los sueros de fase aguda y convaleciente.

El grupo de trabajo de antivirales del Ministerio de Sanidad y Consumo ha efectuado una serie de recomendaciones sobre el uso de antivirales cuyo objetivo es reducir el número de personas con enfermedad grave, el número de muertes y reducir el trastorno social que la pandemia puede provocar en la población.

Los antivirales sólo se utilizarán cuando se detecte el virus pandémico en un paciente en el territorio español. La decisión de comenzar a utilizar antivirales se tomará por las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas conjuntamente.

Los grupos prioritarios para administrar antivirales en orden decreciente de prioridad son:

1. Tratamiento curativo precoz:

—De los enfermos incluidos en los grupos de mayor riesgo de presentar complicaciones de gripe, niños (mayores de 12 meses) y adultos:

- Con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.

- Con enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo: diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemoglobinopatías y anemias; asplenia; enfermedad hepática crónica; enfermedades neuromusculares graves o inmunosupresión, incluida la del VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes.

—De los enfermos que debutan con formas graves: la persona es hospitalizada antes de las 48 h del inicio de los síntomas.

—De los enfermos pertenecientes a profesionales de la salud y de emergencia, así como de los servicios esenciales:

- Policía, bomberos, protección civil.
- Fuerzas armadas.
- Personas clave en la toma de decisiones de la respuesta a la emergencia.
- Servicios públicos (agua, gas, electricidad).
- Servicios funerarios.
- Telecomunicaciones.
- Transportes públicos y transportes de bienes básicos (alimentación).

2. Profilaxis post-exposición de los profesionales de la salud, de emergencia y servicios esenciales.

3. Profilaxis post-exposición de las personas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones.

4. Tratamiento curativo precoz de todos los enfermos de gripe.

5. Profilaxis post-exposición para el control de brotes en instituciones en las que existen personas con alto riesgo de presentar complicaciones de la gripe.

En la fase de alerta pandémica se tratarán todos los casos y se administrará profilaxis post-exposición a todos los contactos cercanos.

En la fase pandémica los antivirales se utilizarán para reducir la morbilidad y la mortalidad y para reducir la inquietud social.

Durante la pandemia, la definición de personas de riesgo se irá adaptando en base a la información epide-

miológica que la evolución de la pandemia vaya aportando.

En esta fase (pandemia) el uso de antivirales tendrá como objetivo:

—El tratamiento curativo precoz antes de las 48 h del inicio de los síntomas de todos los enfermos de gripe.

—La profilaxis post-exposición de los profesionales de la salud, de emergencia y servicios esenciales.

—Profilaxis post-exposición de las personas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones.

Para estimar el impacto sobre la salud y los servicios sanitarios de la posible pandemia, en Andalucía se ha utilizado el programa informático FluAid 2.0 desarrollado por los *Centers for Disease Control* (CDC) de EE.UU. Para cubrir las necesidades descritas en Andalucía, según las simulaciones de tasas de ataque utilizando la metodología de los CDC (FluAid 2.0), se requieren 1.696.469 tratamientos

La profilaxis se realiza con oseltamivir 75 mg/24 h durante 7-10 días.

El tratamiento se realiza con oseltamivir 75 mg/12 h durante 5 días.

Desde el punto de vista de los medicamentos antivirales que se han de disponer para el tratamiento de la posible pandemia, en el caso de Andalucía, como se indicó más arriba son casi 1,7 millones de tratamientos completos de profilaxis o tratamiento (10 dosis de 75 mg). Estos tratamientos se han adquirido de la siguiente manera:

—El 25% en forma de especialidad farmacéutica Tamiflu®:

—El 75% de tratamientos como principio activo oseltamivir fosfato a granel.

El coste de estos medicamentos ronda los 12 millones de euros.

EL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA ANTE LA GRIPE AVIARIA

Nos encontramos ante una situación sin precedentes. En el caso de Andalucía (y de forma análoga en el resto de España), se va a tener que disponer la elaboración de casi 1,4 millones de tratamientos, como fórmula magistral y en un tiempo récord.

¿Quién puede llevar a cabo esta tarea? Consideramos que los servicios de Farmacia Hospitalaria se encuentran en una posición ideal dentro de la organización sanitaria de las comunidades autónomas, para asumir esta elaboración y la organización logística de tal cantidad de tratamientos en un tiempo previsiblemente corto (pocos meses). Sin embargo, la dotación habitual de cualquier servicio de farmacia es insuficiente para estos volúmenes de trabajo y, análogamente, como se ha hecho en Andalucía, se deberían dotar algunos hospitales con los recursos necesarios para esta tarea.

El laboratorio Roche, propietario del oseltamivir fosfato como producto químico, establece que los tratamien-

tos se elaboren como solución extemporánea con benzoato sódico como excipiente y con una caducidad de 6 semanas entre 2-5 °C. Esta forma de elaboración complica sobremanera la logística, ya que impide llevar a cabo la elaboración anticipada de los tratamientos y obliga a tener a punto toda la “maquinaria”, cámaras frigoríficas y al personal necesario. También implica que si se elaboran más medicamentos de los necesarios habría que desecharlos por caducidad y, por tanto, obligaría a disponer prácticamente en todos los lugares de dispositivos farmacéuticos que elaboren los tratamientos lo más próximo a los posibles pacientes.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria podría liderar el estudio de las diferentes alternativas de elaboración de las fórmulas magistrales a partir del producto químico (suspensión oral, polvo para preparación extemporánea de suspensión oral, cápsulas) y recomen-

dar las diferentes estrategias de distribución del oseltamivir que sirvan de referencia técnica para las distintas comunidades autónomas.

Una vez declarada la pandemia, es previsible que en un periodo de 6 meses esté disponible la vacuna, y de nuevo se presenta la ingente tarea de vacunar a la mayoría de la población. La SEFH también debería liderar el establecimiento de protocolos de logística de almacenamiento y distribución de las vacunas que sirvan también de referencia nacional.

J. Cabeza Barrera, F. J. Bautista Paloma¹

*Hospital Universitario San Cecilio. Granada.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla*

Bibliografía

1. Ungchsak K, Auewarakul P, Dowell SA. Probable person-to-person transmisión of avian influenza (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-40.
2. Barlett JG. *Medscape Infectious Diseases* 2006; 8. Disponible en <http://medscape.com/viewarticle/520036>.
3. Human cases (infected) of A/H5N1 by date of onset and country up to date. Data as of 23 August 2006. Available at: http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/com/Influenza/ai_current_en.htm (consulta mayo 2006).
4. Organización Mundial de la Salud. Respuesta a la amenaza de una pandemia de gripe aviar. Medidas estratégicas recomendadas. 2005. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_05_8-SP.pdf (consulta mayo 2006).
5. WHO. Avian influenza A (H5N1). Update 22. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2004_02_12a/en/ (consulta mayo 2006).
6. Anónimo. Catálogo de medicamentos 2005. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2005.
7. Drug in context. Oseltamivir. Part E: Respiratory Medicine and Infeccios. Ed. CFS Medical Communications. UK 2004; 9: 313-56.
8. Bosman A, Meijer A, Koopmans M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. *Euro Surveill* 2005; 10: E050106.2.
9. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Eng J Med* 2006; 354: 1343-51.
10. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Eng J Med* 2005; 353: 2667-72.
11. <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=43553> (consulta mayo 2006).
12. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. Mayo 2005. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/PlanGripeEspanol.pdf> (consulta mayo 2006).