



Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una possible pandèmia de grip

Protocol per a la utilització d'antivirals

Revisió de maig de 2008

Introducció

Encara que la vacunació sigui l'estratègia principal de prevenció de la grip, és previsible que, almenys en les primeres fases del període pandèmic, no es disposi de vacuna.

En l'actualitat, estan comercialitzades dues famílies de fàrmacs antivirals: els inhibidors de la proteïna M2 i els inhibidors de la neuraminidasa. A l'annex 1 se'n mostren les característiques, les dosis, les reaccions adverses i les contraindicacions que poden tenir.

Els fàrmacs antivirals poden utilitzar-se per a la prevenció i el tractament de la grip, i també per reduir la morbiditat i mortalitat. Gani *et al.* han estimat que la reducció de la mortalitat als casos, quan els antivirals s'administren precoçment (durant les primeres 36 o 48 hores de les manifestacions clíniques), pot ser del 50%. Tanmateix, els seus efectes preventius es limiten al període en què s'està prenent el fàrmac, per la qual cosa cal delimitar-ne amb precisió les indicacions profilàctiques. A més, l'ús de fàrmacs antivirals comporta el risc de crear resistències, quan s'utilitzen a gran escala o inadequadament. Per tant, en les condicions actuals, la utilització d'aquests fàrmacs s'ha de fer d'acord amb els objectius de la Direcció General de Salut Pública, per a cada una de les fases de la pandèmia. Per aquest motiu cal fer un ús racional dels fàrmacs antivirals disponibles, d'acord amb el coneixement científic que en tenim.

FASE 3 D'ALERTA PANDÈMICA

L'objectiu de la Direcció General de Salut Pública per a aquesta fase, la característica més important de la qual és que no hi ha transmissió interhumana, és assegurar la detecció i la notificació precoç dels casos.

Les indicacions per a l'ús d'antivirals són les següents:

1. Cas sospitós

- Si es detecta un cas sospitós d'infecció pel virus H5N1, d'acord amb les definicions establertes en el protocol d'actuació davant de la sospita de casos, cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent i iniciar-ne el tractament, tan aviat com sigui possible.
- Les dades del tractament s'anotaran a la fitxa epidemiològica de cas (vegeu el protocol davant de la detecció d'un possible cas humà). El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir.

2. Profilaxi d'un coexposat

- Cal investigar si alguna altra persona també ha estat exposada (coexposat) a la font d'infecció (contacte amb animals infectats).
- Si es considera que l'exposició és significativa (contacte intens o perllongat amb aus infectades) s'ha de contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent perquè iniciï la profilaxi, tan aviat com sigui possible. El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir.
- Les dades del coexposat es recolliran a la fitxa d'indicació profilàctica d'antivirals (vegeu l'annex 2).

Atès que no hi ha transmissió interhumana, cap dels contactes amb el malalt ni dels contactes amb els coexposats no ha de rebre profilaxi antiviral.

3. Contacte amb aus

Pel que fa a la profilaxi de les persones que puguin estar exposades al contagi d'aus salvatges o domèstiques (o altres animals) potencialment infectades, es consideren les circumstàncies següents:

3.1. Aus salvatges*

3.1.1. Persona que ha tingut contacte físic amb una au salvatge sana en una àrea on s'ha demostrat o se sospita que hi ha aus infectades

- No hi ha cap experiència que s'hagin produït casos en aquesta circumstància i, per tant, no cal administrar-hi profilaxi.

3.1.2. Persona que ha tingut contacte físic amb una au salvatge malalta o morta en una zona on no s'ha demostrat que hi hagi infecció per H5N1 en les aus

- No hi ha hagut cap experiència que s'hagin produït casos en aquesta circumstància i, per tant, no cal administrar-hi profilaxi. Cal investigar ràpidament si les aus estan infectades o no.

3.1.3. Contacte físic amb una au salvatge malalta o morta en una zona on s'ha demostrat o se sospita que hi ha infecció per H5N1 en les aus

- No hi ha hagut cap experiència que s'hagin produït casos en aquesta circumstància i, per tant, no cal administrar-hi profilaxi.
- Cal investigar ràpidament si les aus estan infectades o no.

3.1.4. Contacte físic amb una au salvatge malalta o morta en la qual s'ha confirmat posteriorment que estava infectada per H5N1

- Si la persona que ha tingut el contacte anava protegida adequadament (vegeu el protocol de prevenció de la infecció en personal exposat a aus infectades) no cal que faci profilaxi postexposició.
- Si per error o accident no anava protegida adequadament, s'hi ha de valorar la utilització de profilaxi postexposició. El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir. Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent.

* Si es tracta d'un mamífer, s'ha d'actuar amb els mateixos criteris.

3.2. Aus domèstiques

3.2.1. Persona que ha tingut contacte amb aus domèstiques sanes en una àrea on s'ha demostrat o se sospita que hi ha infecció per H5N1 en aus domèstiques

- S'ha de considerar la utilització de profilaxi postexposició només quan l'exposició hagi estat molt intensa, com en el cas de les persones que sacrifiquen les aus i, sobretot, quan les aus han estat exposades al virus H5N1. Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent. El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir.

3.2.2. Persona que ha tingut contacte físic sense barreres de protecció amb aus domèstiques malaltes en les quals la infecció per H5N1 està confirmada o és altament sospitosa

- En aquestes circumstàncies, l'experiència diu que es poden produir casos en humans. Per això cal administrar immediatament la profilaxi a les persones que han tingut contacte amb aquestes aus sense portar equip de protecció. El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir.
- El veterinari ha de comunicar l'exposició d'aquestes persones a la unitat de vigilància epidemiològica corresponent, perquè coordini les actuacions destinades a aplicar-los la profilaxi. Cal emplenar la fitxa d'indicació de profilaxi d'antivirals.

4. Personal de laboratori que ha analitzat mostres de casos sospitosos o confirmats d'H5N1

- Aquest personal ha d'anar protegit adequadament. Només cal administrar profilaxi postexposició en cas que no s'apliquin les normes de bona pràctica o que es produeixi un accident. El fàrmac d'elecció és el zanamivir o l'oseltamivir, segons quina hagi estat la via d'exposició.
- La unitat de vigilància epidemiològica corresponent autoritzarà la profilaxi i emplenarà la fitxa d'indicació de profilaxi d'antivirals.

5. Personal que treballa en el sacrifici d'aus per contenir un brot de grip H5N1

- Aquest personal ha d'anar protegit adequadament. Se li ha d'administrar profilaxi postexposició si es produeix un error o un accident que afecti les barreres de protecció. També es pot valorar

la indicació de profilaxi si l'exposició es preveu perllongada i molt intensa. El fàrmac d'elecció és l'oseltamivir.

- La unitat de vigilància epidemiològica corresponent n'autoritzarà la profilaxi i emplenarà la fitxa d'indicació de profilaxi d'antivirals.

6. Personal veterinari exposat a les aus infectades per H5N1

- Aquest personal ha d'anar protegit adequadament. Se li ha d'administrar la profilaxi postexposició només si s'ha produït un error o accident.

FASES 4 I 5 D'ALERTA PANDÈMICA

La característica més important d'aquestes fases és que s'hi ha detectat la transmissió interhumana.

L'objectiu de la Direcció General de Salut Pública és contenir la transmissió del nou virus en focus localitzats i retardar la difusió del virus pandèmic.

Tot i que no se sap quina és la soca pandèmica, cal preveure que la transmissió serà per gotes i per contacte, com passa amb el virus de la grip epidèmica i, per tant, els contactes exposats seran aquells als qui hagin arribat gotes del malalt en el període de transmissió.

En relació amb la grip estacional o epidèmica

Cal recordar que:

- El període d'incubació (temps en què una persona està infectada però no ha desenvolupat els símptomes de la grip epidèmica) és habitualment d'1 a 4 dies.
- Els adults són potencialment infecciosos (poden contagiar) des de 24-48 hores abans de desenvolupar els símptomes fins a 4-5 dies després d'iniciar-los.
- Els nens petits són potencialment contagiosos en un espai de temps més llarg (7 dies o més). El període de transmissió es pot allargar encara més si es tracta de nens o adults immunodeprimits, o que tenen una malaltia de base.
- El nombre bàsic de reproducció (R_0) està habitualment entre 1,8 i 2,0. Aquesta xifra indica el nombre de persones susceptibles, de mitjana, que s'infectaran (en el supòsit que no hi hagi immunitat prèvia en la població) quan entrin en contacte amb una persona malalta de grip.
- El temps de generació és el temps mitjà entre l'inici del quadre clínic d'un cas i l'inici del quadre clínic d'un cas secundari a aquest. Permet mesurar l'explosivitat epidèmica o la rapidesa en la propagació d'una epidèmia. En la grip, aquest període sol ser de 3 dies (més curt que el temps d'incubació). Per això les epidèmies de grip tenen una disseminació molt ràpida.

Els mecanismes principals de transmissió de la grip

Transmissió per gotes

- Els virus gripals es transmeten predominantment per gotes grans ($> 5 \mu\text{m}$).

- Les gotes grans s'expulsen tossint, parlant i esternudant, i no viatgen per l'aire més enllà d'un metre.
- Per transmetre-les, aquestes gotes requereixen proximitat entre la persona font i el possible receptor. No queden suspeses a l'aire; han d'entrar en contacte directe amb les mucoses oral, nasal o conjuntival.

Transmissió directa per contacte

- Es desconeix la proporció de transmissió del virus gripal per contacte directe, però aquesta via de transmissió és clarament possible.
- El contacte directe suposa el contacte de pell, com ara per les mans, entre una persona infectada i una de susceptible.
- El virus gripal pot sobreviure 24-48 hores en superfícies ambientals no poroses, fins a 8-12 hores en la roba i el paper, i fins a 5 minuts en les mans. La transmissió més habitual depèn del contacte de les mans amb aquestes superfícies i el contacte posterior de les mans contaminades amb les mucoses nasal, oral o conjuntival.

Transmissió aèria

- En alguns treballs s'ha suggerit la transmissió aèria del virus gripal (via nuclis goticulars de menys de 5 μm de diàmetre, que queden suspesos dins l'aire i que poden viatjar alguns metres). En experiments realitzats en animals, s'ha descrit aquesta via de transmissió, però en els humans les evidències que donen suport a la transmissió aèria són limitades i referides a espais tancats i poc ventilats, en què també es pot haver produït la transmissió per contacte o per gotes.
- No hi ha cap evidència que els nuclis goticulars amb virus de la grip es desplacin llargues distàncies pels sistemes de ventilació, com pot succeir en el cas d'altres virus o del bacil de la tuberculosi.

Ús dels fàrmacs antivirals

S'usen en les situacions següents:

1. Tractament dels casos sospitosos

El fàrmac d'elecció és l'oseltamivir.

2. Profilaxi del personal sanitari que ha tingut contacte no protegit amb casos

Quan l'OMS hagi declarat l'inici de la fase 4, tot el personal sanitari i els serveis relacionats han d'adoptar les mesures de precaució per evitar-ne la transmissió per contacte i per gotes (vegeu el protocol per a la prevenció de la infecció nosocomial).

Per tant, s'ha de valorar l'opció de profilaxi postexposició només en aquelles situacions en què no s'hagin adoptat les precaucions corresponents i hi hagi hagut una exposició de risc: maniobra de resurrecció, intubació, aspiració nasofaríngia, broncoscòpia, nebulitzacions, inducció de l'esput, fisioteràpia toràcica, cures de traqueotomia, necròpsia de teixit pulmonar o qualsevol altra maniobra que generi aerosols.

Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent perquè determini les persones que han de seguir-ne la profilaxi.

En aquesta circumstància, el fàrmac d'elecció és el zanamivir. Si no se'n disposa, s'utilitzarà l'oseltamivir. Cal emplenar la fitxa d'indicació de profilaxi en les fases 4 i 5 (vegeu l'annex 3).

3. Profilaxi dels contactes propers dels casos

Es considera contacte proper d'un cas probable o confirmat:

3.1. Qui ha estat vivint al mateix domicili que la persona que consta com a cas, durant el període de transmissió de la malaltia, que va des de 2 dies abans fins a 5 dies després de l'inici dels símptomes, en adults, i fins a 7 dies després, en nens.

3.2. Qui ha estat en contacte directe, proper i prolongat amb la persona (cas), durant el període de transmissió de la malaltia.

En aquestes situacions el fàrmac recomanat és l'oseltamivir. Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent perquè determini les persones que han de seguir-ne la profilaxi. Cal

emplenar la fitxa d'indicació de profilaxi antiviral en les fases 4 i 5 (vegeu l'annex 3).

Un cop s'hagi diagnosticat el cas com a probable o confirmat, s'ha d'informar els nous contactes propers de les mesures de protecció que han d'adoptar i no cal que rebin l'administració de profilaxi.

4. Profilaxi postexposició quan es detectin 2 o més casos en residències geriàtriques, centres sociosanitaris o institucions tancades amb persones en les quals la grip podria tenir conseqüències greus

El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir. Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent perquè determini les persones que han de seguir-ne la profilaxi. Cal emplenar la fitxa d'indicació de profilaxi antiviral en les fases 4 i 5 (vegeu l'annex 3).

5. Utilització de profilaxi en l'àmbit comunitari

L'objectiu d'aquesta profilaxi és la contenció dels primers brots del virus amb transmissió interhumana. La seva aplicació es limitarà a les àrees geogràfiques en què es detectin les primeres agrupacions en les quals hi hagi transmissió interhumana i sempre segons les recomanacions que estableixi l'OMS. De fet, els models matemàtics publicats recentment demostren que l'aplicació massiva de profilaxi amb antivirals a la comunitat no disminuiria significativament el nombre de casos, sinó que aquests es produirien amb un endarreriment en el temps i serien causats per soques resistents.

FASE 6 DE PANDÈMIA

La característica més important d'aquesta fase és que hi ha una transmissió elevada i sostinguda del virus pandèmic en la població general.

L'objectiu de la Direcció General de Salut Pública és reduir l'impacte de la pandèmia tant com sigui possible.

Si bé es pot esperar que, transcorreguts uns mesos des de l'inici d'aquesta fase, es disposi d'una vacuna, cal preveure que per a la primera onada no se'n disposarà.

En aquesta fase, els antivirals disponibles s'utilitzaran preferentment per al tractament precoç (abans de 48 hores de l'inici dels símptomes) dels casos i es prioritzarà el tractament dels malalts hospitalitzats, així com el del personal sanitari i altres treballadors de serveis essencials.

Pel que fa als malalts no hospitalitzats, s'ha de tenir en compte el nombre de tractaments disponibles i determinar-ne les prioritats, segons la informació dels grups en què el virus ocasiona més mortalitat i un nombre més alt de complicacions.

Actualment, el fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir.

En aquesta fase, l'ús dels antivirals com a mesura profilàctica (profilaxi postexposició) només es preveu per al personal sanitari en situació d'exposició no protegida i per al control de brots en institucions tancades en les quals es trobin persones especialment vulnerables, en les quals la grip podria tenir conseqüències greus.

Tot el personal de serveis assistencials que es posi en contacte amb els malalts ha de seguir les precaucions estàndard i les destinades a evitar la transmissió per gotes. La profilaxi postexposició del personal sanitari solament s'aplicarà en el cas d'un error manifest o accident, en personal que hagi tingut una exposició de risc sense protecció adequada (vegeu les fases 4 i 5). El fàrmac de primera elecció és el zanamivir. En aquest supòsit, cal contactar amb l'epidemiòleg territorial corresponent, que serà qui n'autoritzi la profilaxi. Cal emplenar la mateixa fitxa d'indicació de profilaxi d'antivirals de les fases 4 i 5 (annex 3).

Bibliografía

- Anonymous. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (ERRATUM) (ART 541855). MMWR 2005;54:1-41.
- Anonymous. N Engl J Med 2008;358:261-73.
- Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. Antivir Ther 2007;12:603-16.
- Aristegui J, Fargas P, Domínguez A, Pérez Breña P, Portela A, Salmerón F, et al. Conferencia de consenso sobre la gripe. Madrid: Asociación Española de Vacunología, 2005.
- Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. Drugs 1999;58:851-60.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2004;53:1-40.
- Canadian Pandemic Influenza Plan for health sector. Planning recommendations for the use of anti-influenza (antiviral) drugs in Canada during a Pandemic, October 2006.
- Cher SM, Wagstaff AJ. Zanamavi. An update of its use in influenza. Drugs 2002;62:71-106.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos del Medicamento 2005.
- Drugdex®. Editorial Staff. Drugdex® Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado (edition expires 2006). Drug Evaluation Monograph.
- Gani RD, Hughes H, Fleming D et al. Potential impact of antivirals drug use during influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2005;11:1280-2.
- Goodman C, Mukherjee D, Faulkner E. How effective would antiviral vaccination and antiviral drug prevention and treatment strategies be for reducing the impact of next influenza pandemic? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006.
- Guay DRP. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability. Drugs Aging 1994;5:8-19.

- Gubareva LV, Kaiser L, Hayden KJ. Influenza virus neuramidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families: Zanamivir Family Study Group. *New Eng J Med* 2000;343:1282-9.
- Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:119-30.
- Heyman DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington: American Public Health Association, 2004.
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Pietrantonio CD, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* 2008;56:51-7.
- Lipsitch M, Cohen T, Murray M, Levin BR. Antiviral resistance and the control of pandemic influenza. *PLoS Med* 2007;111-21.
- Moghadas SM, Bowman CS, Röst G, Wu J. Population-wide emergence of antiviral resistance during pandemic influenza. *PLoS ONE* 2008; 3:e1839.1-8).
- Monto AS, Robinson DP, Herlocher LM, Hinson JM, Elliot MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353:1363-73.
- Murphy KB, 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: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2000;20:337-49.
- Nicholson KG, Wiselka MJ. Amantadine for influenza A. *BMJ* 1991;302:425-6.
- Potter CW. Influenza. A: Zuckerman AJ et al, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2004:271-97.

- Rubin MS, Nivin B, Ackelsberg J. Effect of timing of amantadine chemoprophylaxis on severity of outbreaks of Influenza A in adult long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2008;47:47-52.
- Stockley IH, editor. *Drug Interactions*. 7th Ed. Pharmaceutical Press 2006.
- Suzuki H, Saito R, Oshitani H. Excess amantadine use and resistant viruses. *Lancet* 2001;358:1910.
- Tominack RL, Hayden FG. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:459-78.
- Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Suppl 1):15-21.
- Weinstock DM, Zuccotti G. Adamantane Resistance in Influenza A. *JAMA* 2006; Published online February 2, 2006.
- Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in High-Risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *Clin Infect Dis* 2006;194:S133-8.
- WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment. World Health Organization, March 2006.
- Wintermeyer SM, Nahata MC. Rimantadine: a clinical perspective. *Ann Pharmacother* 1995;29:299-310.
- Wong SSY, Yuen K. Avian influenza virus infections in humans. *CHEST* 2006;129:156-79.
- Zambon M, Hayden FG. Position statement: global neuramidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Res* 2001;49:147-56.

ANNEX 1

Inhibidors de la proteïna M2

Els inhibidors de la proteïna M2 o adamantans (amantadina i rimantadina), desenvolupats en la dècada dels 60, són amines primàries tricícliques que inhibeixen la decapsidació vírica, perquè neutralitzen l'acció del canal iònic M2 a l'hora d'acidificar l'interior de la partícula vírica. La rimantadina no es comercialitza a Espanya. Aquests fàrmacs han demostrat que són actius enfront dels subtipus H1N1, H2N2 i H3N2 del virus de la grip A humana i també enfront de subtipus aviaris, la qual cosa suggereix la possible susceptibilitat de les futures soques pandèmiques. No obstant això, els estudis disponibles indiquen que les soques dels subtipus A (H5N1) circulants en el Sud-est asiàtic són resistents a aquesta família d'antigripals. Aquests fàrmacs s'administren per via oral i han demostrat que són eficaços en el tractament de la infecció aguda pel virus de la grip A, quan s'administren durant les primeres 24 hores a partir de l'inici del quadre clínic, ja que redueixen la simptomatologia en 1-2 dies. En dosis terapèutiques no afecten el virus de la grip B ni cap altre virus respiratori. L'amantadina s'absorbeix bé i en la mucosa nasal arriba a concentracions que són, aproximadament, la meitat de les plasmàtiques. El 90% de l'amantadina s'excreta per l'orina sense modificar-se, per filtració glomerular i secreció tubular. Les concentracions de rimantadina en la mucosa nasal són superiors (150%) a les plasmàtiques. El 75% del fàrmac es metabolitza al fetge i els diferents estudis demostren que es tolera millor que l'amantadina en dosis equivalents. L'amantadina i la rimantadina poden causar efectes secundaris lleugers de tipus gastrointestinal i sobre el sistema nerviós central (SNC), que cessen després de la retirada del fàrmac. S'han descrit efectes secundaris greus sobre l'SNC (canvi de comportament, deliri, al·lucinacions, convulsions, etc.) associats a concentracions elevades d'amantadina en el plasma, en pacients amb insuficiència renal, alteracions de l'SNC o edat avançada. Per això, en aquestes situacions, cal administrar-la amb precaució tot ajustant-ne la dosi. A causa de l'activitat anticolinèrgica de l'amantadina, no s'ha d'administrar amb antihistamínics o anticolinèrgics, ja que això augmentaria la incidència d'efectes secundaris sobre l'SNC.

L'amantadina i la rimantadina han mostrat una eficàcia de pràcticament el 90% en la prevenció de la infecció pel virus de la grip A. Quan s'utilitzen com a quimioprofilàctics, prevenen la malaltia però no eviten la infecció subclínica i el consegüent desenvolupament de resposta immunitària protectora al virus circulant. L'amantadina i la rimantadina no interfereixen en la resposta immunitària humoral a la vacunació. Diversos estudis han provat l'eficàcia dels inhibidors de la proteïna M2 en el control dels brots de grip en comunitats tancades, en geriàtrics i en l'àmbit familiar. És molt important que la profilaxi s'iniciï al més aviat possible. En un estudi publicat recentment per Rubin *et al.* es va observar que l'inici de

quimioprofilaxi amb amantadina en centres de llarga estada, més enllà de 5 dies des del començament del brot, es relacionava amb una prolongació significativa del brot, un augment de les taxes d'incidència i una letalitat més alta.

Un dels inconvenients principals del tractament amb amantadina i rimantadina és la ràpida selecció de soques amb resistència encreuada als dos fàrmacs als 2-3 dies d'haver iniciat el tractament en, aproximadament, un terç dels pacients. Les variants resistents no presenten una disminució de la seva eficàcia biològica i poden transmetre's especialment en els brots en comunitats tancades, la qual cosa causa el fracàs de la quimioprofilaxi en aquestes situacions. No obstant això, el cribratge de soques epidèmiques del virus de la grip sols ha detectat soques resistents als adamantans esporàdicament, fins i tot als països que utilitzen regularment l'amantadina en el tractament de la grip, com és el cas del Japó, des de 1998.

Inhibidors de la neuraminidasa

La neuraminidasa és una glicoproteïna present a l'embolcall dels virus de la grip i que participa, gràcies a la seva activitat sialidasa, en l'alliberament de noves partícules víriques de la cèl·lula diana. Concretament, impedeix l'agregació d'aquestes partícules als receptors d'àcid siàlic de la superfície cel·lular, a més de facilitar la difusió dels virions a través de la mucina de l'epiteli respiratori. Actualment existeixen dos fàrmacs inhibidors de la neuraminidasa aprovats per a l'ús clínic: el zanamivir i l'oseltamivir. Tots dos han demostrat que són eficaços enfront de la totalitat de neuraminidases conegudes del virus de la grip A i davant del virus de la grip B. Aquests fàrmacs són eficaços en el tractament de la infecció aguda pels virus de la grip A i B, quan s'administren durant les primeres 24-48 hores, a partir de l'inici del quadre clínic, i redueixen la simptomatologia en, aproximadament, 2 dies. L'estudi de Kawai *et al.* va demostrar més efectivitat per zanamivir enfront del virus de la grip B quan es va comparar amb oseltamivir, en pacients amb influença A i B, malgrat que les diferències van ser marginals.

El zanamivir és un fàrmac ben tolerat que s'administra per inhalació oral. Un 10-20% de la pols inhalada es diposita als bronquis i als pulmons, i el 78% restant, a l'orofaringe. Té una biodisponibilitat baixa, només un 4-17% s'absorbeix sistèmicament amb una vida mitjana de 2-5 hores i s'elimina amb l'orina sense modificar-se. El fàrmac no absorbit s'elimina amb els excrements. S'han descrit casos esporàdics de disminució de la funció respiratòria i de broncospasme en pacients amb asma o malaltia pulmonar obstructiva crònica, després de l'administració de zanamivir. Actualment, no se'n recomana el tractament en els pacients amb patologia respiratòria. En adults sans els principals efectes secundaris són: diarrea, nàusees, sinusitis, afectació nasal, bronquitis, tos i cefalea, que s'han

detectat en menys del 5% dels subjectes inclosos en els assajos clínics. També s'ha plantejat com una opció per al tractament d'embarassades i de dones que estan alletant, ja que minimitzaria l'exposició del fetus o del nou-nat al fàrmac, per la seva limitada distribució a l'organisme. No obstant això, l'evidència en aquesta població és molt limitada i s'hauria d'actuar amb cautela. L'oseltamivir s'administra per via oral, com a profàrmac, i s'absorbeix sistèmicament en un 80%. Les estereses hepàtiques el metabolitzen a oseltamivir carboxilat, la seva forma activa (vida mitjana 6-10 hores), i s'elimina per l'orina. En pacients amb aclariments de creatinina de 10-30 ml/min s'han de reduir les dosis de tractament (75 mg una vegada al dia) i de profilaxi (75 mg cada dos dies). No existeixen dades dels pacients amb hemodiàlisi. Els principals efectes secundaris d'oseltamivir són nàusees i vòmits, que milloren després de la ingesta i que no solen ser causa de retirada del tractament.

Les dades de l'eficàcia dels inhibidors de la neuraminidasa en la prevenció de les complicacions greus de la grip o en els subjectes d'alt risc són molt limitades.

Hi ha poques dades dels possibles efectes secundaris durant l'embaràs. Un seguiment postcomercialització sobre l'ús d'oseltamivir en 61 dones gestants es va relacionar amb bons resultats, mentre que els casos de toxicitat no es van poder atribuir al fàrmac.

Els estudis realitzats en adults sans indiquen que, tant l'oseltamivir com el zanamivir, són efectius en la prevenció de la síndrome gripal amb confirmació de laboratori (zanamivir 84%, oseltamivir 82%). Cap dels dos inhibidors de la neuraminidasa comercialitzats no ha demostrat la seva eficàcia en la quimioprofilaxi de la grip, en pacients amb immunodepressió greu.

La selecció de soques resistents al zanamivir i l'oseltamivir s'ha demostrat in vitro i en un nombre limitat d'aïllaments en humans. S'estima que la incidència de resistència a l'oseltamivir en adults és del 0,32% i del 4,1% en nens. Les mutacions de resistència es generen en regions altament conservades de la neuraminidasa i causen una disminució important de l'eficàcia biològica vírica. Tanmateix, l'experiència actual continua sent molt limitada.

DOSI	ADULTS I ADOLESCENTS (13-64 anys)	PEDIATRIA (1-12 anys)	GERIATRIA (≥ 65 anys)	INSUFICIÈNCIA RENAL	INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA
AMANTADINA	Tractament* i profilaxi 100 mg/12 h vo	Tractament i profilaxi <ul style="list-style-type: none"> 10-12 anys*: dosi adult 1-9 anys: 4,4-8,8 mg/kg** (màx. 150 mg/24 h) en 2 dosis No aprovat en nens < 1 any 	Tractament i profilaxi ≤ 100 mg/dia (en funció de l'aclariment renal)	Ccr 30-50 ml/min (100 mg/dia) Ccr 15-30 ml/min (100 mg/dies alterns) Ccr < 15 ml/min (200 mg/setmana) No s'elimina per HD	No modificació de les dosis
RIMANTADINA Medicament estranger Indicacions FDA: Profilaxi i tractament virus grip A	Tractament i profilaxi 100 mg/12 h vo	Només profilaxi <ul style="list-style-type: none"> 10-12 anys: dosi adult 1-9 anys: 5 mg/kg (màx. 150 mg/24 h) en 2 dosis No aprovat en nens < 1 any 	Tractament i profilaxi 100 mg/dia	Ajust de dosi en pacients amb Ccr ≤ 10 ml/min (100 mg/dia) No s'elimina per HD	Pacients amb insuficiència hepàtica greu: 100mg/dia
ZANAMIVIR	Tractament i profilaxi ^{##} 10 mg (= 2 inh.)/12 h (5 dies)	Tractament i profilaxi <ul style="list-style-type: none"> Nens > 7 anys: dosi adult No aprovat en nens < 7 anys 	Cap modificació de la dosi	No modificació de la dosi****	No avaluat
OSELTAMIVIR Indicacions FDA: Profilaxi i tractament virus grip A i B	Tractament Casos lleus i gravetat mitjana: 75 mg/12 h vo (5 dies) Casos greus: 150 mg/12h vo (7-10 dies) Profilaxi ^{###} : 75 mg/24 h vo (7-10 dies)	Només tractament <ul style="list-style-type: none"> Dosificació en funció del pes corporal*** (5 dies) No aprovat en nens < 1 any 	Cap modificació de la dosi	Ajust de dosi en Ccr ≤ 30 ml/min (75 mg/dia) Cap estudi disponible en HD	No avaluat

* Es recomana dosificar-lo, en funció del pes, quan és inferior a 40 kg.

** Els CDC recomanen 5 mg/kg.

*** < 15 kg: 30 mg/12 h; 15-23 kg: 45 mg/12 h; > 23-40 kg: 60 mg/12 h; > 40 kg: 75 mg/12 h.

**** Estudis limitats.

No es considera tractament d'elecció per a la grip aviària a causa de l'alta taxa de resistències. Únicament podria utilitzar-se com a profilaxi o si es detectessin infeccions per soques sensibles a aquest antiviral.

S'ha recomanat la utilització de zanamivir en profilaxi de personal sanitari, en contactes de pacients i com a tractament dels pacients menys greus. Els pacients més greus es tracten amb oseltamivir perquè s'assoleixen concentracions plasmàtiques més elevades (aprox. 5 vegades més grans que amb el zanamivir).

S'ha proposat que l'ús profilàctic d'inhibidors de neuraminidasa en una epidèmia o pandèmia podria augmentar la vulnerabilitat a la infecció i facilitar la selecció de virus resistents a aquests fàrmacs.

HD: hemodiàlisi

	REACCIONS ADVERSES (> 1 %)	INTERACCIONS	CONTRAIINDICACIONS	EMBARÀS I LACTÀNCIA
AMANTADINA	<ul style="list-style-type: none"> - Digestives (nàusees, anorèxia, sequedat de boca, restrenyiment) - Cardiovasculars (edema perifèric, hipotensió ortostàtica) - SNC (marejos, cefalea, atàxia, desorientació, insomni, depressió, ansietat, agressivitat, al·lucinacions) 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticolinèrgics^a - Antihistamínics^b - Bupropió^c - Hidroclorotiazida/triamterè^d - Fenelzina^e; quinina, quinidina^f - Trimetoprim^g 	<ul style="list-style-type: none"> - Al·lèrgia a l'amantadina - Rubèola - Epilèpsia - Úlcera pèptica 	<ul style="list-style-type: none"> - Categoria C de la FDA* - S'excreta en quantitats baixes a la llet humana**
RIMANTADINA	Similars a l'amantadina però proporció menor d'efectes adversos sobre l'SNC	Cap interacció important reportada	<ul style="list-style-type: none"> - HPS rimantadina, amantadina 	<ul style="list-style-type: none"> - Categoria C de la FDA*
ZANAMIVIR	<ul style="list-style-type: none"> - Digestives (nàusees, diarrea, vòmits) - SNC (marejos, cefalea) - Respiratòries: sinusitis, bronquitis, signes i símptomes gripals - Reaccions al·lèrgiques - Asmàtics/MPOC: broncospasme**** 	Dades limitades, però no sembla que hi hagi interaccions clíniques	HPS a zanamivir o a algun component de la preparació	<ul style="list-style-type: none"> - Categoria C de la FDA* - No hi ha informació de la secreció a la llet humana***
OSELTAMIVIR	<ul style="list-style-type: none"> - Digestives: nàusees, vòmits - SNC: insomni, vertigen 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudis limitats - Probenecid***** 	<ul style="list-style-type: none"> - HPS a oseltamivir 	<ul style="list-style-type: none"> - Categoria C de la FDA* - No hi ha informació de la secreció a la llet humana***

^a Potenciació de la toxicitat, amb aparició d'al·lucinacions o estats d'excitació nerviosa, per addició dels seus efectes anticolinèrgics; ^b Possible potenciació de la toxicitat de la clorfenamina. No se'n coneix el mecanisme; ^c Possible addició o sinergisme dels seus efectes neurotòxics; ^d Possible augment de les concentracions plasmàtiques d'amantadina, amb possible potenciació de la seva toxicitat, per disminució de la secreció tubular d'amantadina; ^e Possible augment de la pressió arterial després de la seva administració. No se'n coneix el mecanisme; ^f Possible potenciació de la toxicitat de l'amantadina, per possible disminució de la seva eliminació renal; ^g Possible potenciació de la toxicitat de l'amantadina i el trimetoprim, per disminució mútua de la seva eliminació renal.

*Els estudis en animals, utilitzant dosis significativament superiors a les emprades en humans, han registrat efectes embriotòxics i/o teratògens. No hi ha cap estudi adequat i ben controlat en éssers humans. L'ús d'aquest medicament només s'accepta en cas d'absència d'alternatives terapèutiques més segures.

** Encara que no s'han registrat efectes adversos en el lactant, hi ha un risc de retenció urinària, vòmits i enrogiment cutani.

*** No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs, llevat que es consideri que el benefici esperat per a la mare compensa qualsevol possible risc per al fetus. No es recomana l'ús de zanamivir en mares que estan en període de lactància.

**** No s'han descrit efectes pulmonars adversos en pacients amb patologia respiratòria quan s'administra zanamivir en les dosis recomanades.

***** Disminució de l'aclariment renal de zanamivir (aprox. 50%) perquè comparteixen la mateixa via d'eliminació.

FDA: Food and Drug Administration.

HPS: Hipersensibilitat.

Fitxa d'indicació de profilaxi antiviral en fase pandèmica 3

Nom: _____ Cognoms: _____

Data de naixement: ___/___/_____

Sexe: Home Dona

Adreça habitual _____

Carrer: _____

Municipi: _____

Localitat: _____

Telèfon: _____

Dades de l'exposició: _____

1. Coexposat

Nom del cas: _____ Lloc d'exposició: _____

2. Contacte sense protecció amb au salvatge malalta o morta infectada per H5N1

Especifiqueu-ne el lloc d'exposició: _____

3. Contacte amb aus domèstiques infectades per H5N1 o altament sospitoses d'estar infectades

Especifiqueu-ne el lloc d'exposició: _____

4. Personal sacrificador d'aus en brot de grip H5N1

Especifiqueu-ne el lloc d'exposició: _____

5. Professional no protegit adequadament:

Laboratori Especifiqueu-ne el lloc d'exposició _____

Veterinari Especifiqueu-ne el lloc d'exposició _____

Dia i hora de l'exposició: ___/___/___ - ___:___

Dia i hora de l'inici de la profilaxi: ___/___/___ - ___:___

Fàrmac utilitzat: _____ Dosi: _____

Ha fet profilaxi en els últims 3 mesos?: Sí No

Dates: ___/___/___ Fins: ___/___/___ Fàrmac i dosi: _____

Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en els 10 dies següents a l'exposició:

Dia 1	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 4	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 7	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 9	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Dia 2	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 5	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 8	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 10	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Dia 3	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 6	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>						

Situació al cap de 10 dies de l'inici de la profilaxi: Sa
Malalt
Defunció

N'havia fet la profilaxi correctament?: Sí No

Declarant: Metge Veterinari Altres (especifiqueu-los)

Nom i cognoms: _____ Telèfon de contacte _____

Persona que fa l'enquesta: _____ Unitat de vigilància: _____

Fitxa d'indicació de profilaxi antiviral en fases pandèmiques 4 i 5

Nom: _____ Cognoms: _____

Data de naixement: ___/___/_____

Sexe: Home Dona

Adreça habitual _____

Carrer: _____

Municipi: _____

Localitat: _____

Telèfon: _____

Exposició de risc*:

1. Convivent de cas: Nom del cas: _____

2. Contacte proper de cas: Relació amb el cas: _____
Nom del cas: _____

3. Maniobra de risc en personal sanitari:
(especifiqueu-la) _____

4. Brot en institució tancada:
Nom de la institució: _____

Dia i hora de l'exposició: ___/___/___ - ___:___

Dia i hora de l'inici de la profilaxi: ___/___/___ - ___:___

Fàrmac utilitzat: _____ Dosi: _____

Ha fet profilaxi en els últims 3 mesos?: Sí No

Dates: ___/___/_____ Fins: ___/___/___ Fàrmac i dosi: _____

Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en els 10 dies següents a l'exposició**:

Dia 1 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 4 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 7 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 9 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Dia 2 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 5 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 8 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 10 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Dia 3 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dia 6 Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>				

Situació al cap de 10 dies de l'inici de la profilaxi: Sa
Malalt
Defunció

N'ha fet la profilaxi correctament?: Sí No

Declarant: Metge Veterinari Altres (especifiqueu-los) _____

Nom i cognoms: _____ Telèfon de contacte _____

Persona que fa l'enquesta: _____ Unitat de vigilància: _____

* Cal recordar que el període de transmissió és habitualment des de 2 dies abans de l'inici dels símptomes fins a 5 dies després, en adults, i fins a 7 dies, en nens.

** La temperatura s'ha de prendre 2 cops al dia (matí i tarda).

Aquest document ha estat elaborat per un grup de treball del qual formen part: Núria Casamitjana (Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya), Salvador Cassany (Servei de Farmàcia del Departament de Salut), Joan Caylà (Societat Espanyola d'Epidemiologia), Àngela Domínguez (Universitat de Barcelona), Santiago Grau (Societat Catalana de Farmàcia Clínica), Francesc Gudiol (Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital de Bellvitge, Institut Català de Salut), Tomàs Pumarola (Servei de Microbiologia de l'Hospital Clínic), Carlos Rodrigo (Societat Catalana de Pediatria), Antoni Trilla (Consell de Col·legis de Metges de Catalunya) i Josep Vaqué (Societat de Medicina Preventiva, Salut Pública i Higiene) i ha estat aprovat per tots els membres del Consell Científic Assessor del Pla de pandèmia de la grip.