

Ciencia Emergente en Pacientes de Alto Riesgo: Selección Apropiaada de Terapia Antiviral Contra la Influenza

Introducción:

Solo un tercio de la población LatinX en los Estados Unidos (EEUU) recibe la vacuna contra la influenza cada año. Por lo tanto, necesitamos un modelo agresivo para poder tratar a las personas infectadas y poder también evitar que la infección se propague en nuestra población LatinX. Dos clases de antivirales son utilizadas hoy en día para el tratamiento de la influenza A y B, pero existen diferencias importantes entre estos medicamentos, particularmente con relación a sus mecanismos de acción. ¿Pero cuáles son los factores que determinan cuál es el mejor tratamiento para la influenza para este grupo LatinX en Estados Unidos? Esta pregunta importante fue discutida por los Drs. Coz, Ramirez y Vega durante dos recientes programas de educación continua en ReachMD.

Factores Que Contribuyen a Alto Riesgo de Complicaciones de la Influenza

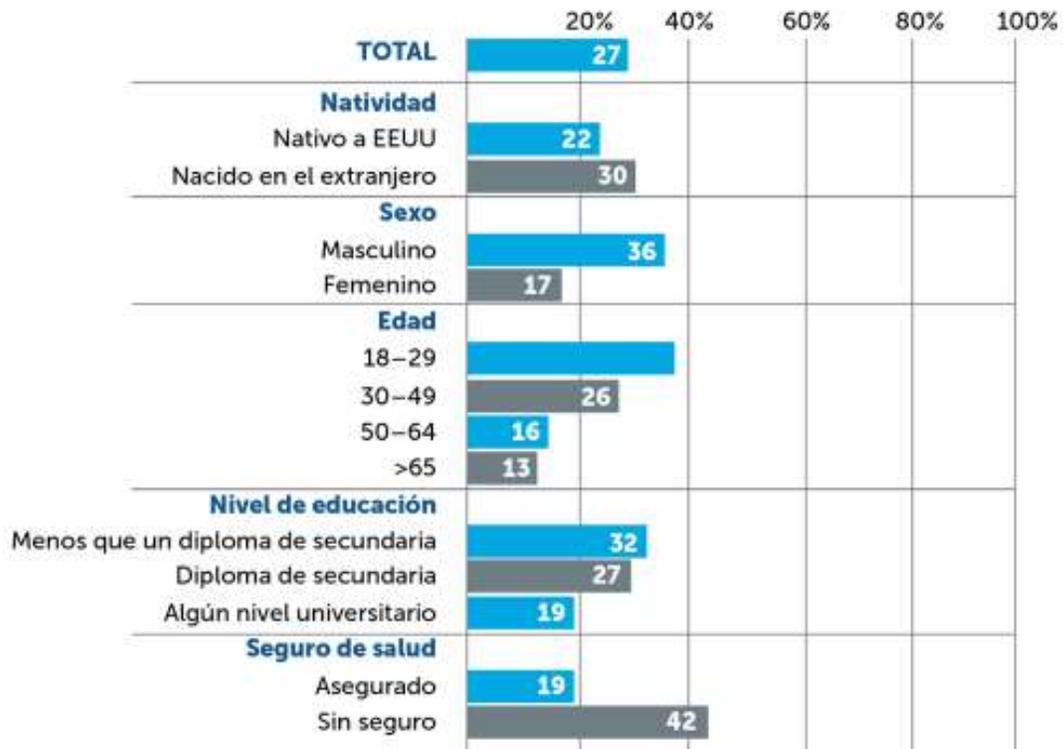
Múltiples factores de riesgo (ver Imagen 1) contribuyen a mayores tasas de complicaciones para pacientes quienes contraen la influenza, particularmente en la población LatinX. Estos factores generalmente son pacientes de edad mayor de 65 años, pacientes embarazadas o que recién han dado a luz, pacientes que residen en asilos de ancianos y pacientes que padecen de enfermedades crónicas.^{1,2} Entre este último grupo se incluye el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, falla cardiaca congestiva, diabetes, falla renal crónica, y cirrosis hepática.^{1,2}

Imagen 1¹

Factores de Riesgo Para Las Complicaciones de la Influenza		
Asma	Trastornos de la sangre (ej., anemia falciforme)	Enfermedades pulmonares crónicas (ej., COPD y fibrosis quística)
Trastorno endócrino (ej., diabetes)	Enfermedad cardíaca (ej., cardiopatía congénita, CHF, CAD)	Trastornos renales
Trastornos hepáticos	Trastornos metabólicos (ej., trastornos hereditarios y mitocondriales)	Condiciones neurológicas y de neurodesarrollo
Obesidad con BMI ≥40	Personas con sistema inmunitario debilitado debido a enfermedades (ej., HIV y cáncer), medicamentos (ej., quimioterapia o radioterapia), o uso crónico de corticoesteroides	Personas menores de 19 años de edad con uso de aspirina a largo plazo o medicamentos que contienen salicilatos
Otras Personas a Riesgo		
Adultos mayores de 65 años de edad	Niños menores de 2 años de edad	Mujeres embarazadas y hasta 2 semanas después del embarazo
Indios Americanos y Nativos de Alaska	Personas que viven en acilos de ancianos y centros de atención a largo plazo	

Uno de los factores de riesgo modificables más importantes es la vacunación, pero lamentablemente, los rasgos de vacunación en los pacientes hispanos no son tan altos como quisiéramos. Cuando comparamos, por ejemplo, con otras etnicidades, la mayoría de ellas está cerca del 45%, mientras que el grupo de hispanos estamos en el 35% al 38%.³ Otro problema importante es que aproximadamente el 27% de pacientes LatinX no tienen acceso a un médico primario, lo que conlleva a un nivel de vacunación más bajo (ver Imagen 2).⁴ Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EEUU estima que la población LatinX es menos probable que busquen la vacuna contra la influenza que otros grupos étnicos, lo que, junto con el acceso a las barreras de atención médica, la falta de seguro y la falta de un médico regular, deja a esta comunidad altamente susceptible a la morbilidad y la mortalidad asociadas a la influenza.^{5,6}

Imagen 2: La Probabilidad de que los Adultos Latinos No Tengan Un Proveedor de Atención Médica Habitual⁴



Carga y Diseminación Viral

La influenza se transmite principalmente a través de ‘droplets’ o gotitas de Flügge, al igual que por contacto. Una vez que el virus de la influenza penetra en las vías respiratorias, se replica y propaga por todo el sistema respiratorio, incluidas las vías respiratorias altas y los pulmones. A medida que el virus continúa replicándose, se propaga por el resto del cuerpo y afecta al cerebro, el corazón, los músculos, el hígado, los riñones, los ojos y demás sistemas de órganos.

La cuantificación del virus en el organismo huésped se conoce como carga viral. Mientras más alta la carga viral, más virus están contenidos en las gotitas que pueden ser diseminadas hasta una distancia de dos a tres metros.⁷

Al igual, mientras más alta la carga viral, más enfermo se va a sentir la persona debido a respuesta inflamatoria sistémica causada por la infección. La diseminación del virus de una persona por medio de gotitas se conoce como diseminación viral. Los virus de la influenza son virus de ARN monocatenario que se transmiten de un ser humano a otro cuando una persona infectada tose o estornuda y una persona inmunológicamente susceptible inhala el aerosol resultante.

En hogares de alta densidad donde residen posiblemente tres generaciones esto constituye un riesgo de diseminación a otras personas en el hogar, particularmente para las personas de alto riesgo. Es importante tomar en cuenta no solo al paciente que accede a los servicios de salud, pero también a sus contactos en el hogar. La diseminación viral ocurre cuando los síntomas comienzan o justo antes y continúa durante 5 a 10 días.⁸ Los niños pequeños pueden propagar el virus por más tiempo, lo que pone a otros en riesgo de contraer una infección.⁷

La virulencia del virus de la influenza proviene de la hemaglutinina y la neuraminidasa, que son objetivos críticos para los anticuerpos neutralizantes de la inmunidad adquirida contra la influenza. La infección ocurre cuando la hemaglutinina se une a las células epiteliales respiratorias. La neuraminidasa permite que la infección se propague al escindir el enlace que mantiene a los viriones recién replicados en la superficie celular.

El período de incubación varía de 1 a 4 días y la transmisión puede ocurrir 1 día antes de que comiencen los síntomas. Por lo tanto, la transmisión puede ocurrir a través de personas asintomáticas o personas con síntomas leves que desconocen la exposición.⁹ Las variantes de hemaglutinina y neuraminidasa se utilizan para identificar los subtipos del virus de la influenza A. H3N2 y H1N1 son los subtipos de influenza A predominantes más comunes que infectan a los humanos.

Una vez una persona es infectada, se produce la disfunción y degeneración celular, la replicación viral y la liberación de la progenie viral. Los síntomas sistémicos son el resultado de la liberación de mediadores inflamatorios.

Interrumpiendo el Ciclo de la Replicación Viral

Hay 5 etapas en el ciclo de vida del virus: entrada del virus, desprendimiento viral, replicación viral, ensamblaje y gemación, y liberación viral.¹⁰

El ciclo de vida empieza cuando el virus de la influenza ingresa en el anfitrión a través de las vías respiratorias. Los principales blancos del virus de la influenza son las células del epitelio cilíndrico de las vías respiratorias, donde la hemaglutinina del virus es necesaria para adherirse a la superficie de la célula del anfitrión.

El virus pasa por la membrana celular, la membrana viral se fusiona con la membrana del endosoma y el canal iónico M2 facilita el desprendimiento del ARN del virus al núcleo para fines de transcripción y traducción.

Una vez que el ARN del virus ingresa en el núcleo, una polimerasa ácida con función de endonucleasa específica de la influenza corta una porción del código genético del anfitrión y lo reemplaza con el ARN del virus. Este proceso de replicación viral se produce generalmente en cuestión de horas, produciendo una gran cantidad de estructuras de base proteica denominadas “viriones” que luego se transportan preferentemente a la membrana plasmática apical y se liberan a través de un proceso llamado gemación.

Existen varias clases de medicamentos antivirales efectivos contra la influenza A y B (ver Tabla 1). Los inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir, peramivir y zanamivir actúan en una etapa tardía del ciclo al prevenir el desenlace de los viriones ya replicados que están localizados en la superficie celular. Los adamantanos, como la amantadina y la rimantadina, bloquean el ciclo de replicación durante las etapas iniciales previniendo el desprendimiento del ARN viral. Debido a altos niveles de resistencia viral, los adamantanos ya no son recomendados por la FDA. El inhibidor de la endonucleasa, baloxavir, actúa en una etapa más temprana interrumpiendo el ciclo de vida del virus durante la etapa de replicación al inhibir la endonucleasa específica de la influenza que necesita para replicarse.

Tabla 1: Agentes Antivirales Contra la Influenza A y B Aprobados por la FDA¹¹⁻¹⁴

Clase de Antiviral	Antiviral	Dosis	Indicaciones
Inhibidores de la Neuraminidasa	Oseltamivir	Adultos:* 75 mg bd po x 5 días	<ul style="list-style-type: none"> • Uso en pacientes de 2 semanas de edad o mayores con influenza A y B aguda y no complicada que han estado sintomáticos por no más de 48 horas • Uso como profilaxis contra la influenza en pacientes de 1 año o más
	Zanamivir	Dos inhalaciones orales de 5 mg bd x 5 días	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de infecciones agudas y sin complicaciones por influenza de tipo A y B en personas de 7 años o más que han estado sintomáticos por no más de 2 días • Aprobado para la profilaxis de la influenza en pacientes de 5 años o más

	Peramivir	Adultos y adolescentes mayores de 13 años: * 600 mg IV; dosis única	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la influenza en pacientes mayores de 2 años que han estado sintomáticos durante no más de 2 días
Inhibidores de la Endonucleasa	Baloxavir	<ul style="list-style-type: none"> • 40 kg (88 lbs) - <80 kg (176 lbs) = Dos tabletas de 20 mg po, dosis única • >80 kg (176 lbs) = Dos tabletas de 40 mg po, dosis única 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la influenza aguda no complicada en personas de 12 años o más que han estado sintomáticos durante no más de 48 horas, y que por lo demás están sanos • En pacientes a alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza

* Para dosis pediátricas y en circunstancias especiales (ej., falla renal), ver la tabla completa de recomendaciones en la información de prescripción.

Resultados Clínicos

Debido a sus diferencias en sus mecanismos de acción, resultados de estudios clínicos demuestran que los inhibidores de la endonucleasa disminuyen la carga viral y la diseminación viral más rápido que los inhibidores de la neuraminidasa. El estudio CAPSTONE 1, demostró una disminución significativa en la carga viral para baloxavir contra oseltamivir, particularmente durante el segundo y tercer día, resultados confirmados en el estudio CAPSTONE 2 en pacientes a alto riesgo de complicaciones (ver imágenes 3 y 4).^{15,16}

Imagen 3: CAPSTONE-1: Cambios en la Carga Viral con el Tiempo¹⁵

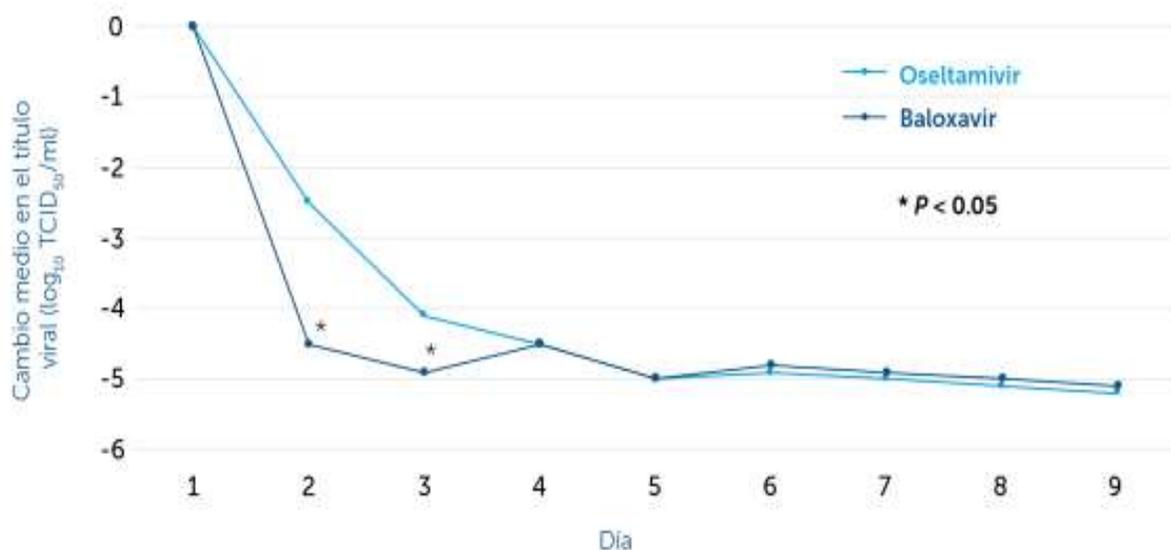
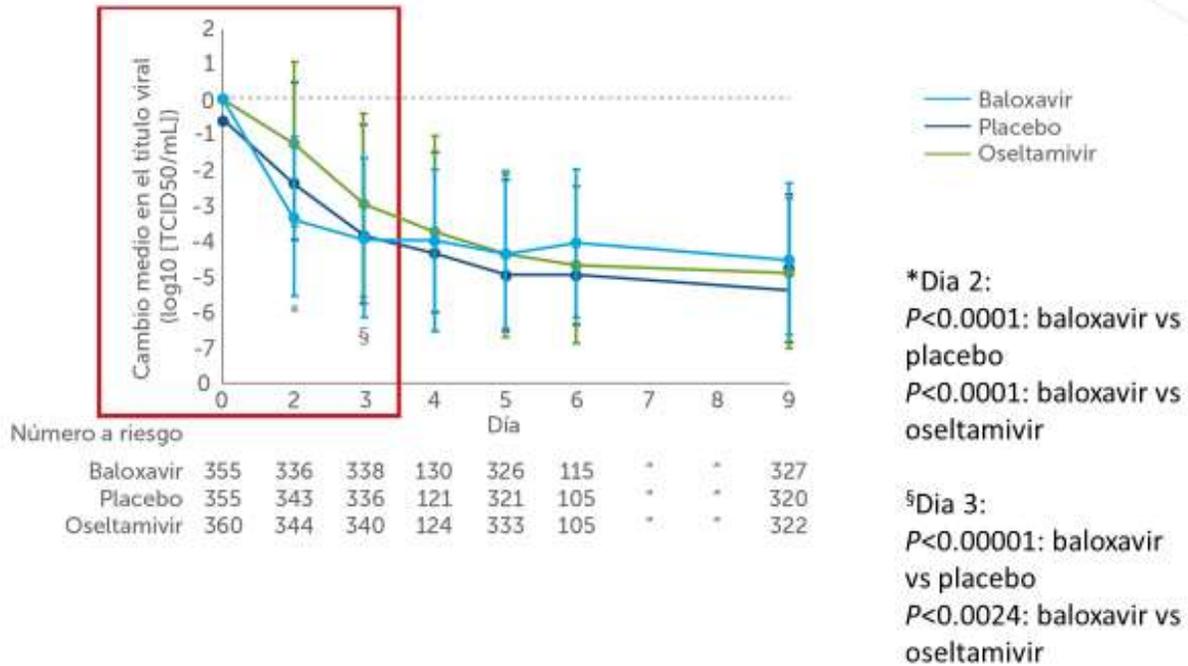
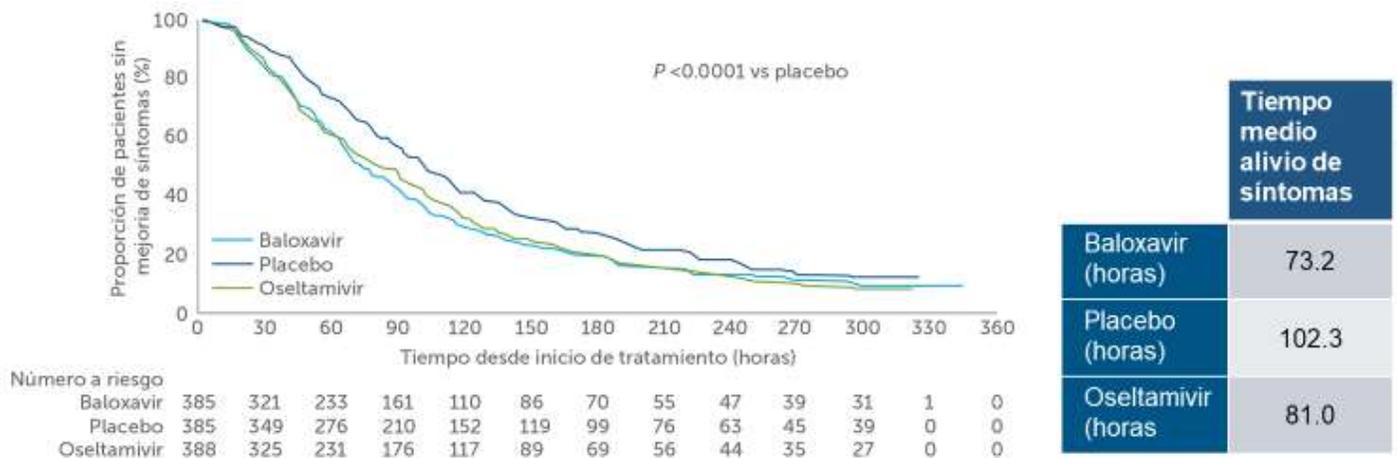


Imagen 4: CAPSTONE-2: Cambios en la Carga Viral con el Tiempo¹⁶



Esto resulta en una disminución significativa de síntomas, especialmente en pacientes a alto riesgo de complicaciones correspondiente a los resultados del estudio CAPSTONE 2 (ver Imagen 5).¹⁶

Imagen 5: CAPSTONE-2: Tiempo a Mejoría de Síntomas de Influenza (TTIIS) en Pacientes a Riesgo de Complicaciones¹⁶



Como agente profiláctico contra la influenza, baloxavir aún no tiene una indicación formal pero el estudio clínico BLOCKSTONE ha demostrado resultados similares a los inhibidores de la neuraminidasa (ver Imagen 6), particularmente en personas que conviven en el mismo hogar que el paciente índice.¹⁷

Imagen 6: BLOCKSTONE – Profilaxis con Baloxavir¹⁷

	Baloxavir (N=374; %)	Placebo (N=375; %)	Cociente de Riesgo Ajustado (95% CI)
Población de intención-de-tratar modificada	1.9%	13.6%	0.14 (0.06-0.30)*
Entre aquellos <12 años de edad	4.2%	15.5%	0.27 (0.08-0.90)
Entre aquellos a riesgo de complicaciones	2.2%	15.4%	0.13 (0.02-0.94)

*86% reducción del riesgo de desarrollar el flu entre los miembros del hogar expuestos después del tratamiento preventivo con baloxavir frente a placebo; $P < 0.001$.

Selección del Antiviral – Consejos de Practica

Según el Dr. Vega, si estas tratando a un paciente de alto riesgo, hay sospecha clínica de influenza, y existe circulación del virus confirmado en la comunidad debes considerar tratar al paciente con un antiviral, tenga o no el paciente una prueba positiva para influenza (ver Imagen 7).² Esto previene que el paciente acuda al departamento de emergencias o posiblemente sea admitido al hospital con complicaciones.

IDSA: Directrices de Práctica Clínica de la Influenza – Recomendaciones de Tratamiento

- Los médicos deben comenzar el tratamiento antiviral lo antes posible para adultos y niños con influenza documentada *o sospechada*, independientemente del historial de vacunación contra la influenza, que cumplan con los siguientes criterios:
 - Personas de cualquier edad que estén hospitalizadas con influenza, independientemente de la duración de la enfermedad antes de la hospitalización (A-II)
 - Pacientes ambulatorios de cualquier edad con enfermedad grave o progresiva, independientemente de la duración de la enfermedad (A-III)
 - Pacientes ambulatorios con alto riesgo de complicaciones, incluidos aquellos con afecciones médicas crónicas y pacientes inmunocomprometido (A-II)
 - Niños menores de 2 años de edad y adultos ≥ 65 años de edad (A-III)
 - Mujeres embarazadas y aquellas dentro de las 2 semanas posparto (A-III)

Al igual, el Dr. Ramírez añadió que esta decisión no es solo para el paciente, sino también para todas las personas que conviven con el paciente, los cuales pueden también ser personas a altos riesgos de complicaciones. Uno no debe de olvidar proveer profilaxis adecuada a otros miembros familiares para prevenir posibles complicaciones.

Según ambos doctores, debido a la existencia de dos medicamentos orales muy efectivos y los cuales reducen similarmente los síntomas del flu, los factores más importantes para tomar en cuenta para la selección del medicamento son:

- Cuál medicamento puede ser comenzado lo más pronto posible
- Probabilidad de que el paciente sea adherente al régimen recomendado – sabemos que el oseltamivir son 5 días de tratamiento mientras que el baloxavir es una dosis única
- Efectos adversos – el oseltamivir posee una tasa de efectos adversos mayor que el baloxavir, particularmente náusea.¹⁸

Conclusiones

A pesar de que los antivirales contra la influenza reducen la morbilidad, las complicaciones y la mortalidad cuando el tratamiento se inicia temprano, el número de pacientes que se presentan para recibir atención médica es muy inferior al ideal. Los medicamentos antivirales funcionan mejor cuando se inician dentro de los primeros 2 días de la enfermedad, lo cuál es preocupante en el contexto de la tasa inaceptablemente baja de tratamiento temprano. Pero los antivirales también pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedad grave incluso si se comienzan a tomar 2 días o más después del inicio de la enfermedad particularmente en personas a muy alto riesgo de complicaciones.

Las pautas clínicas profesionales más actuales para el manejo de la influenza en niños adultos son anteriores a la reciente aprobación de baloxavir por parte de la FDA. A medida que surgen nuevos datos y evolucionan las pautas clínicas profesionales, los proveedores de atención primaria (consultorios privados, clínicas de atención de urgencia , centros de salud comunitarios y dentro de los departamentos de emergencia), los especialistas en enfermedades infecciosas y otros en comunidades predominantemente de habla hispana necesitan iniciar tratamiento tan pronto posible cuando hay sospecha clínica y en particular no solo tratar al paciente pero también considerar aquellas personas que estarán en contacto con el paciente, particularmente aquellos a alto riesgo de complicaciones.

Referencias:

1. Centers for Disease Control. People at high risk for flu complications. 2019. Accessed on September 2, 2020 at <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>
2. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2018;68:e1-e47.
3. Moran MB, Chatterjee JS, Frank LB, et al. Individual, cultural and structural predictors of vaccine safety confidence and influenza vaccination among Hispanic female subgroups. *J Immigr Minor Health*. 2017;19:790-800.
4. Livingston G, Minushkin S, Cohn D. Pew Research Center. Hispanics and Healthcare in the United States. Available at: <https://www.pewresearch.org/hispanic/2008/08/13/hispanics-and-health-care-in-the-united-states-access-information-and-knowledge/#:~:text=49%20percent%20of%20Latinos%20who,for%2015%20years%20or%20more>. Last accessed on September 2, 2020.
5. Cordoba E, Aiello AE. Social determinants of influenza illness and outbreaks in the United States. *NCMJ*. 2016;77:341-345.
6. Diaz E, Woods SW, Rosenheck RA. Effects of Ethnicity on Psychotropic Medications Adherence. *Community Ment Health J*. 2005;41:521-537.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How Flu Spreads. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm>. Last accessed on September 2, 2020.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Catching the Flu: NIOSH Research on Airborne Influenza Transmission. <https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2013/01/15/catchingtheflu/>. Posted on: January 15, 2013. Accessed on: September 2, 2020.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Catching the Flu: NIOSH Research on Airborne Influenza Transmission. <https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2013/01/15/catchingtheflu/>. Posted on: January 15, 2013. Accessed on: September 2, 2020.
10. Samji T. Influenza A: Understanding the viral life cycle. 2009;82:153-159.
11. Tamiflu (oseltamivir phosphate) [prescribing information]. Genentech, Inc. Gilead Sciences, Inc. South San Francisco, CA. 2019.
12. Relenza (zanamivir) [prescribing information]. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, NC. 2018.
13. Rapivab (peramivir) [prescribing information]. BioCryst Pharmaceuticals, Inc. Durham, NC. 2020.
14. Xofluza (baloxavir marboxil) [prescribing information]. Genentech USA, Inc. South San Francisco, CA. 2019.
15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379:913-923.
16. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. Online ahead of print. 2020 Jun 8;S1473-3099(20)30004-9.
17. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *N Engl J Med*. 2020;383:309-320.

18. Ng KE. Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the treatment of acute uncomplicated influenza.
P T. 2019;44:9-11.