

# Influenza AH1N1

Villa Grajeda Karla K,<sup>1</sup> Gutiérrez Román Elsa A,<sup>2</sup> Guzmán Pantoja Jaime E<sup>3</sup>

1. Médico general, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Delegación Estatal Jalisco

2. Coordinador Delegacional de Educación en Salud, IMSS, Jalisco

3. Coordinador Clínico de Educación en Salud, Centro de Investigación Educativa y Formación Docente, IMSS, Jalisco

Correspondencia: ciefdjalisco@gmail.com

Aten Fam 2009;16(4-5):

Observaciones generales para interpretación de la guía:

- Todos los fármacos del grupo se consideran contraindicados durante embarazo y lactancia (los inhibidores de la neuraminidasa pueden ser utilizados siempre y cuando el beneficio supere los efectos teratogénicos sobre el feto).
- Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC) no es necesaria la confirmación virológica de cada paciente para iniciar el tratamiento antiviral.
- Inhibidores de neuraminidasa (Oseltamivir y Zanamivir).
- Bloqueadores de los canales iónicos, Adamantanos (Amantadina y Rimantadina).
- Análogo nucleósido (Ribavirina).

FÁRMACO / NOMBRE COMERCIAL	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	CONTRA-INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS COMUNES	INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA	COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO	EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS Y TOXICIDAD POR EL FÁRMACO
Oseltamivir (*)#(-)(&) Nombre comercial: Tamiflu, Tazamir	Infecciones por virus Influenza A y B (menos efectivo para Influenza B). Prevención del virus de la Influenza	Inhibe la neuraminidasa del virus de la Influenza A y B, impidiendo así la infección y replicación del virus de la Influenza. La neuraminidasa es responsable de la penetración del virus en células no infectadas, liberación y diseminación del virus en el organismo	Embarazo, lactancia, niños menores de 1 año, Nefropatía terminal, Hemodiálisis	Náuseas y vómitos, dolor abdominal, cefalea	Probenecid aumenta el doble la exposición al metabolito activo de Oseltamivir	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos tiazídicos, antagonistas de los receptores H2, beta bloqueadores, xantinas, simpaticomiméticos, corticoides y analgésicos. (Paracetamol, ibuprofeno), ácido acetilsalicílico, eritromicina	Rinorrea, epistaxis, conjuntivitis, alteraciones en el oído, infección de vías respiratorias altas, dermatitis, eritema, eccema, urticaria, eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Hepatitis, elevación enzimas hepáticas. Autolesiones y delirio

VÍA DE ADMINISTRACIÓN / DOSIS	AJUSTE POR INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA	VIDA MEDIA / EXCRECIÓN / NNT	NIVEL EVIDENCIA / GRADO RECOMENDACIÓN OXFORD
VO exclusivamente Tratamiento Influenza: iniciar los 2 primeros días de los síntomas: mayores de 13 años y adultos: 75 mg 2/día/5 días. (+)Niños 1-12 años <15 kg: 30 mg 2/día. 15-23 kg: 45 mg 2/día. 23-40 kg: 60 mg 2/día. >40 kg: 75 mg 2/día. Prevención y pacientes que no pueden ser vacunados: iniciar dentro de los 2 días siguientes de los síntomas del contacto. 75 mg 1/día/10 días. Niños 1-12 años <15 kg: 30 mg 1/día. 15-23 kg: 45 mg 1/día. 23-40 kg: 60 mg 1/día. >40 kg: 75 mg 1/día	Pacientes IR: Dep. Cr 10-30 ml: Tx.75 mg 1/día/5 días. Prevención 75 mg c/tercer día	6-10 hs / renal 11 Niños < 5 a = 5. Prevención OMA 22	NE 1 <sup>a</sup> A (tx. Antes 48 hs). < Otitis media aguda NE 1 A. Prevención Profilaxis: postexposición 1A. Profilaxis estacional IB. Administración Oseltamivir disminuye 70-90% el RR de contraer gripe en niños. 1 a A

FÁRMACO / NOMBRE COMERCIAL	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	CONTRA-INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS COMUNES	INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA	COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO	EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS Y TOXICIDAD POR EL FÁRMACO
Zanamivir (&) Nombre comercial: Relenza	Tratamiento de infecciones por Influenza A y B	Inhibición de la neuraminidasa de los virus Influenza A y B: da lugar a la inhibición de la replicación del virus. Reduce propagación del virus de Influenza A y B, al inhibir la propagación de los viriones en las células epiteliales del tracto respiratorio	Niños menores de 7 años, embarazo, lactancia, enfermedades cardíacas, ancianos, asma, EPOC	Diarrea, náusea, vómito, cefalea, migrañas, artralgias, fatiga y fiebre. Anorexia, dolor faríngeo. Infecciones de la nariz, oídos o garganta	No hay interacciones medicamentosas conocidas. Ya que no se une a proteínas y no tiene metabolismo hepático	Cualquier combinación es posible	Sibilancias y broncoespasmo, disnea, bronquitis, sinusitis, edema facial y orofaríngeo, eritema cutáneo y urticaria. Delirio, ansiedad, arritmias, síncope

VÍA DE ADMINISTRACIÓN / DOSIS	AJUSTE POR INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA	VIDA MEDIA / EXCRECIÓN / NNT	NIVEL EVIDENCIA / GRADO RECOMENDACIÓN OXFORD
Inhalación, oral Tratamiento: (+) niños mayores 7 años y adultos 20 mg diarios. 10 mg (2 inhalaciones de 5 mg) c/12 hs/5 días. En las primeras 48 hs de aparición de los síntomas. Profilaxis: niños mayores 7 años y adultos, 2 inhalaciones 1/día/10 días (hasta por 1 mes)	No se requiere ajustar dosis debido a que no existe diseminación sistémica	2.5- 5.1 hs / renal	Tratamiento primeras 48 hs NE 1A. Zanamivir clínicamente efectivo para el tratamiento de la gripe. 1 a A. Tx. >7 años 5 D

FÁRMACO/ NOMBRE COMERCIAL	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	CONTRA-INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS COMUNES	INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA	COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO	EFECTOS ADVERSOS SEVEROS Y TOXICIDAD POR EL FÁRMACO
Amantadina (¥) Nombre comercial: Simetrel, Antifludes	Infecciones de vías respiratorias causadas por virus Influenza A. Profilaxis para Influenza A	Bloquea una fase temprana de la replicación del virus que constituye la pérdida de la cubierta de la partícula. Sitio primario de acción: la proteína M del virus Influenza A; al interferir en su función inhibe la disociación del complejo ribonucleoproteico	Epilepsia, trastornos psiquiátricos persistentes. Glaucoma, hipertiroidismo, tratamiento con inhibidores de la MAO. Trastornos hepáticos o renales y embarazo	Nerviosidad, obnubilación, insomnio, anorexia y náusea	Antihistamínicos, psicotrópicos, anticolinérgicos potencian los efectos neurotóxicos. TMP/SMZ impide el aclaramiento renal de la amantadina. Levodopa causa reacciones psicóticas	Clorhidrato de Clorfenamina y paracetamol	Delirio, alucinaciones, arritmias cardíacas. Exacerbación de cuadros convulsivos y síntomas psiquiátricos persistentes

VÍA DE ADMINISTRACIÓN / DOSIS	AJUSTE POR INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA	VIDA MEDIA / EXCRECIÓN / NNT	NIVEL EVIDENCIA / GRADO RECOMENDACIÓN OXFORD
vo Tratamiento: niños >10 años y adultos 100 mg 2/día/5 días. Niños 1-10 años: 5 mg/kg/día en 2 dosis (hasta 150 mg). Profilaxis: niños >10 años y adultos 100 mg 2/día/5 a 7 días	No se recomienda su uso en IR o hepática	12-18 hs / renal	No se recomienda para tratamiento ni profilaxis de la gripe en niños en la actualidad 1A

FÁRMACO/ NOMBRE COMERCIAL	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	CONTRA-INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS COMUNES	INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA	COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO	EFECTOS ADVERSOS SEVEROS Y TOXICIDAD POR EL FÁRMACO
Rimantadina (¥) Nombre comercial: Gabirol	Influenza tipo A. Profilaxis Influenza A	Alteración en la liberación del ácido nucleico viral en la célula huésped interfiriendo con la función de la proteína M2	Insuficiencia renal y hepáticas severas. Niños menores de un año. Embarazo, lactancia	Náusea, vómito, anorexia, xerostomía, dolor abdominal, astenia	Cimetidina prolonga su efecto. Paracetamol reduce el pico de concentración. Aspirina reduce la concentración pico plasmática	---	Insomnio, vértigo, cefalea, nerviosismo, fatiga

VÍA DE ADMINISTRACIÓN / DOSIS	AJUSTE POR INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA	VIDA MEDIA / EXCRECIÓN / NNT	NIVEL EVIDENCIA / GRADO RECOMENDACIÓN OXFORD
vo Tratamiento: niños > 13 años y adultos. 100 mg c/12 hs hasta 48 hs después de la remisión de los síntomas. Profilaxis: 100 mg 2/día. Niños 1-10 años: 5mg/ kg/ d en 2 dosis	Personas con disfunción hepática o depuración de creatinina 10 ml / min 100 mg / día	24-36 hs / renal	Se ha encontrado resistencia de rimantadina en 2-3 días de tx. 2c B

FÁRMACO/ NOMBRE COMERCIAL	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	CONTRA- INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS COMUNES	INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA	COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO	EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS Y TOXICIDAD POR EL FÁRMACO
Ribavirina Nombre comercial: Virazide, Desiken	Infecciones causadas por virus sincitial respiratorio. Influenza A y B. Para Influenza, herpes 1 y 2, hepatitis A, B y C, herpes Zoster y varicela	Inhibe la guanilación del RNA mensajero viral, bloqueando así la traducción del mensaje genético. Inhibe la DNA polimerasa de los herpes virus, la RNA polimerasa del virus Influenza y morbilivirus, así como la retrotranscriptasa de los retrovirus. Inhibe la replicación viral sin afectar el funcionamiento celular	Embarazo, hemoglobinopatías, falla renal severa	Reducción de hemoglobina y hematocrito	Sinergismo con didanosina, potencia su actividad. Antagoniza con zidovudina y zalcitabina, no utilizarse ya que inhibe las reacciones de fosforilación requeridas para realizar su acción	Peginterferón alfa 2 a	Anemia reversible

VÍA DE ADMINISTRACIÓN / DOSIS	AJUSTE POR INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA	VIDA MEDIA / EXCRECIÓN / NNT	NIVEL EVIDENCIA / GRADO RECOMENDACIÓN OXFORD
VO o parenteral 1200 mg diarios divididos c/8 hs/10 a 20 días. Niños 1 ml por kilo/ d c/8 hs. Lactantes 10 gotas/kg/d c/8 hs	No hay ajuste de dosis	2-40 hs / renal	---

\* Los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos a la hora de acortar la duración de la enfermedad y disminuir el tiempo para recuperar la actividad normal en niños y adultos previamente sanos.

# Oseltamivir produjo una reducción significativa en la complicación de otitis media aguda.

+ No se ha probado la eficacia de alguno de los fármacos antivirales contra la gripa en niños de riesgo, ni se recomienda el tratamiento con antivirales en menores de un año.

- La detección de un incremento en el número de virus con resistencia a Oseltamivir fue inicialmente reportada a la OMS en Noruega el 25 de enero de 2008. Se trata de una mutación específica en el gen

de la neuraminidasa (H274Y) de algunos virus Influenza A H1N1, la cual confiere resistencia a Oseltamivir pero no a Zanamivir (esta resistencia no se correlaciona con el uso de Oseltamivir).

¥ El uso clínico de Amantadina y Rimantadina ha mostrado resistencia en una alta proporción de casos dentro de los primeros 2 o 3 días de tratamiento, lo cual podría explicar la eficacia reducida como profilaxis cuando el caso ya fue tratado con amantadanos.

& La influenza A H1N1 de origen porcino ha mostrado en laboratorios ser sensible a Oseltamivir y Zanamivir, carecer de la mutación H274Y y ser insensible a amantadanos.

**Abreviaturas:**

MA: Mecanismo de Acción	Tx : Tratamiento	NNT: Número Necesario para Tratar
CDC: Centro de Control de Enfermedades	<: Aumenta	EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
NE: Nivel de Evidencia	>: Disminuye	VO: vía oral

## Vacunas utilizadas para Influenza A H1N1

### Observaciones generales para interpretación de la guía

- De 2009 a 2010 la vacuna contendrá 15 mcg de dos subtipos del serotipo virus de Influenza A: H3N2, H1N1 y 15 mcg un virus B (B, Florido 04/2006). Establecido por la FDA (Food and Drugs Administration) y el VRBPAC (Vaccine and Related Products Advisory Committee) en Maryland el 18 de febrero de 2009.
- Dos semanas después de la vacunación, los anticuerpos que proveen protección contra el virus de la Influenza se desarrollan en el cuerpo.
- La administración de la vacuna deberá ser anualmente iniciada en septiembre o cuando la vacuna esté disponible y continuar durante la temporada de Influenza en diciembre, enero y meses posteriores.
- Las vacunas para la gripe pueden estar hechas de virus enteros, virus fraccionados y compuestas de (Ag) de superficie. Se listan los nombres y laboratorios de las vacunas disponibles en el mercado.

Tipo de virus	Observaciones	Generación	Nombre comercial	Laboratorio
Vacunas de virus enteros inactivados	Alta reactogenicidad, no se recomienda su uso en niños	Primera generación (1945)	Inflexal	Berna
			Vacuna antigripal entera Leti	Leti
Vacunas de virus fraccionados	Se dividen en partículas virales (Split) que consiguen una baja reactogenicidad pero logran una buena inmunogenicidad. Se recomienda su uso en niños	Segunda generación (1968)	Fluarix	GlaxoSmithKline
			Mutagrip	Aventis Pharma
			Vac antigripal Pasteur	Aventis Pasteur MSD
			Gripavac	Aventis Pasteur MSD
			Vac antigrip frac Leti	Leti
Vacunas de subunidades	Contienen los Ag de superficie hemaglutinina y neuraminidasa	Tercera generación (1997)	Vitagripe	Berna
			Evagripe	Medeva Pharma
			Imuvac	Solvay Pharma
			Prodigrip	Aventis Pasteur MSD
Vacunas inactivadas adyuvadas (escualeno, virosomas)	Vacunas de subunidades con MF59C.1 (escualeno) o envueltas en un virosoma	Cuarta generación	Chiroflu	Esteve
			Chiromas	Esteve
			Prodigrip	Aventis Pasteur MSD
			Inflexal Berna V	Berna

Las vacunas deben estar registradas y tener su estado de licencia por EMEA y FDA.

Vacuna / nombre comercial (Laboratorio) (+)	Tipo vacuna / Número de virus incluidos (*)	Composición / temperatura almacenamiento	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos esperados	Interacción con otras vacunas	Frecuencia de administración / Vía de administración	Dosis / Nivel de evidencia / grado de recomendación
TIV Fluzone (Sanofi P) Fluvirin (Novartis) Fluarix (GSK) FluLuvial (GSK) Afluria (CSL)	Vacuna con virus muertos  Tres: 2 Influenza A, 1 Influenza B	Vacuna Timerosal  2 a 8 oC	Niños 6 meses-18 años. 6 m 4 años. Enfermedades pulmonares, cardíacas, renales, hepáticas o metabólicas crónicas. Inmunosuprimidos. Mujeres que deseen embarazarse en temporada de Influenza. Embarazadas (FDA c). Mayores 50 años. Personas de cualquier edad con condiciones médicas crónicas. Personas que viven en acilos. Trabajadores de la salud. Contactos de personas con altos riesgos de complicaciones por Influenza. Cuidadores de ancianos o niños	Niños menores de 6 meses. Con alergia severa a la proteína del huevo. Con alergia previa a la vacuna de la Influenza.* Aquellos que desarrollaron Síndrome Guillian Barre entre las 6 semanas antes de la vacunación.* Con enfermedad moderada a severa con fiebre*	Dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de aplicación. Fiebre. Cefalea. Severos: desarrollo de Guillian Barre (1-20 por millón)	Puede administrarse simultáneamente con vacuna Antineumococia, Triple viral, DPT, Poliomelitis oral y haemophilus Influenza tipo B	Anualmente  Intramuscular. Adultos: músculo deltoides. Niños: cara anterolateral del muslo	Adultos 0.5 ml única dosis. Niños 6-35 meses, 2 dosis de 0.25 ml con intervalo de 1 mes c/u. Niños 6 meses a 8 años vacunados por 1 vez o que en su 1 dosis recibieron sólo 1 dosis, deberán recibir una segunda dosis 1 mes después de la primera aplicación  5 D Inmunogenicidad de la vacuna 2c B

Vacuna / nombre comercial (Laboratorio) (+)	Tipo vacuna / Número de virus incluidos (*)	Composición / temperatura almacenamiento	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos esperados	Interacción con otras vacunas	Frecuencia de administración / Vía de administración	Dosis / Nivel de evidencia / grado de recomendación
LAIV FluMist (Medimmune)	Vacuna virus vivos-atenúados  Tres: 2 Influenza A, 1 Influenza B	Glutamato monosódico. Gelatina hidrolizada porcina. Sacrosa. Fosfato. Fluido alantoico huevo	Personas sanas 2 a 49 años. Cuidadores de ancianos y niños, enfermeras, personal médico. Contactos de personas con condiciones de riesgo para Influenza	Niños menores de 6 meses a 2 años. Mayores de 50 años. Embarazadas. Niños y adultos con enfermedades crónicas como asma, cardíacas, renales, hepáticas o metabólicas. Inmunosuprimidos. *Igual que el anterior. *Igual que el anterior. *Igual que el anterior.	Niños y hasta 17 años: rinorrea, sibilancias, cefalea, fiebre, vómito y dolores musculares, dolor abdominal, vómito y diarrea. Adultos: rinorrea, cefalea, dolor de garganta y tos	Puede administrarse simultáneamente con vacuna Antineumococia, Triple viral, DPT, Poliomeilitis oral y haemophilus Influenza tipo B	Anualmente  Spray intranasal	0.1 ml en cada narina  5 D

\* Los virus en la vacuna cambian cada año de acuerdo con la vigilancia internacional y las estimaciones de los científicos acerca de cuál tipo y cepa de virus estarán circulando cada año.

+ Vacunas aprobadas por Estados Unidos.

Según CDC se estima que la administración de la vacuna contra la Influenza genera una respuesta protectora en 70-90% de los sujetos vacunados.

### Abreviaturas y siglas:

Ag: Antígeno

mcg: microgramos

EMA: European Medicines Agency

DPT: Difteria, Tosferina, Tetanos

CDC: Center for Disease Control and Prevention

### Bibliografía

1. Fiore A E, Shay D K, Broder K, Iskander J K, Uyeki T M, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) 2008;57:1-60.
2. Unhoo I, Linde A; Pauksens K; Lindberg A, Eriksson M, Norby R. Treatment and Prevention of Influenza: Swedish Recommendations. Scandinavian Journal of Infectious diseases. 2003; 35(1):3-11.
3. Timothy M, Uyeki. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:164-77.
4. Oxford J. Antivirals for the treatment and Prevention of epidemic and pandemic Influenza. *Influenza & other respiratory viruses*. 2007;1(1):27-34.
5. Pérez-Frías J, Córdón A. Eficacia de los antivirales en el tratamiento de la gripe. *An Pediatr Contin* 2004; 2 (4):238-43.
6. Hernando-Guerrero P. Gripe. Fármacos antivirales para el tratamiento y la prevención. *Guía ABE infecciones en pediatría*. 20/11/2008.
7. Anaya-Montiel, Mascareñas C, García-Hernández D, Rendón Muliz J, López I, Montaña L F. Inmunogenicidad y tolerancia de una vacuna contra influenza, en una población mexicana mayor de 55 años de edad. *Salud Pública de México*, 2005; 47:(002)-155-162.
8. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepperd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002744.
9. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* 2003;326:1-7.
10. Hayden, Amantadine and rimantidine resistance in influenza A viruses. *Curr Opin in Inf Dis* 1994. 7:674-677.
11. Dharan N, Gubareva L, Meyer J, Okomo-Adhiambo M, McClinton R, et al. Infections with oseltamivir resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *Jama* 2009; 301(10):1034-1041.
12. Laurence L. Brunton y Cols. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. McGraw Hill. 2006.
13. CDC Interim Guidance for Infection Control for Care of Patients with Confirmed or Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection in a Healthcare Setting 2009 Apr 29. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/flu> (fecha consulta 12/07/2009).
14. Influenza virus vaccine for the 2009-2010 season. Disponible en URL: <http://www.fda.gov> (fecha de consulta 19/07/2009).