

Influenza AH1N1

Villa Grajeda Karla K,¹ Gutiérrez Román Elsa A,² Guzmán Pantoja Jaime E³

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 teratógenos 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 nucleosido (Ribavirina).

| FÁRMACO / NOMBRE COMERCIAL | INDICACIONES | MECANISMO DE ACCIÓN | CONTRA-INDICACIONES | EFEKTOS SECUNDARIOS COMUNES | INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA | COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO | EFEKTOS 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, Hemodialisis | 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 ^a A (tx Antes 48 hs) < Otitis media aguda NE 1 A Prevención Profilaxis: postexposición IA 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 | EFEKTOS SECUNDARIOS COMUNES | INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA | COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO | EFEKTOS 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 7 años, embarazo, lactancia, enfermedades cardíacas, anemias, asma, EPOC | Diarrea, náusea, vómito, cefalea, tos, Mialgias, 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 orofaringeo, 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 IA 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 | EFEKTOS SECUNDARIOS COMUNES | INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA | COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO | EFEKTOS 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, ancolinérgicos 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 cardiacas. 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 | EFEKTOS SECUNDARIOS COMUNES | INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA | COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO | EFEKTOS 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 | EFEKTOS SECUNDARIOS COMUNES | INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA | COMBINACIONES CON OTROS FÁRMACOS SIN RIESGO | EFEKTOS ADVERSOS SEVEROS Y TOXICIDAD POR EL FÁRMACO |
|---|--|--|---|--|---|---|---|
| Ribavirina Nombre comercial: Virazide, Desiken | Infecções 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 morbillivirus, 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 gripe 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 amadantanos.
& 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 amadantanos.

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, Florida 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 immunogenicidad 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 |
| | | | Vitagripe | Berna |
| Vacunas de subunidades | Contienen los Ag de superficie hemaglutinina y neuraminidasa | Tercera generación (1997) | Evagrip | Medeva Pharma |
| | | | Imuvac | Solvay Pharma |
| | | | Prodigrip | Aventis Pasteur MSD |
| | | | Chiroflu | Esteve |
| Vacunas inactivadas adyuvadas (escualeno, virosomas) | Vacunas de subunidades con MF59C 1 (escualeno) o envueltas en un virosoma | Cuarto generación | 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) FluLuval (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 acelos 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 Guillain 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 Guillain 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 (Medimune) | Vacuna virus vivos-atenuidos Tres: 2 Influenza A, 1 Influenza B | Glutamato monosódico Gelatina hidrolizada porcina 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, Poliomelitis 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

EMEA: 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, Cordón 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, Montaño 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 rimantadine resistance in influenza A viruses Curr Opinion 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)