

# Uso de zanamivir en pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza pandémica (AH1N1) en la consulta pediátrica privada: primera experiencia en México

José de Jesús Coria-Lorenzo\*

José Octaviano Toquero-Franco\*\*

Alejandro Díaz-Toquero\*\*\*

José Misael Ibarra-Gálvez\*\*\*\*

\*Pediatra infectólogo adscrito al Departamento de Infectología y adjunto del Departamento de Epidemiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez

\*\*Médico pediatra adscrito al Hospital Ángeles Puebla.

\*\*\*Asistencia pediátrica de consultorio privado

\*\*\*\*Dirección de Servicios Clínicos, Hospital Ángeles Puebla.

**Correspondencia**

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo

Departamento de Epidemiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez núm. 162, colonia Doctores, México DF 06720.

Correo electrónico: jjcoril@yahoo.com

Recibido: mayo 2011 Aceptado: mayo 2011

Este artículo debe citarse como: Coria-Lorenzo JJ, Toquero-Franco JO, Díaz-Toquero A, Ibarra-Gálvez JM. Uso de zanamivir en pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza pandémica (AH1N1) en la consulta pediátrica privada: primera experiencia en México. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2011;24:166-170

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)**RESUMEN**

**Antecedentes:** en abril de 2009, la alerta mundial emitida por la OMS acerca de la pandemia causada por el virus de la influenza porcina AH1N1 (SwIV) motivó que los médicos de primero, segundo y tercer nivel de atención se actualizaran y conocieran el comportamiento de esta nueva infección viral. Un grupo de médicos del Hospital Ángeles Puebla atendió a un grupo de pacientes pediátricos con un cuadro de influenza pandémica ASwH1N1.

**Objetivo:** describir los resultados con la prescripción de zanamivir a pacientes pediátricos con influenza AH1N1.

**Material y método:** estudio longitudinal, de casos, descriptivo y observacional. Se incluyeron 143 pacientes atendidos entre el 17 de septiembre de 2009 y el 21 de abril, que residían en la ciudad de Puebla y cumplían con los criterios de los NIAID (National Institutes of Allergy and Infectious Diseases). Todos los casos positivos (38/143) para influenza con prueba rápida resultaron positivos mediante la prueba confirmatoria de PCR y se trataron en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas con zanamivir nebulizado a dosis pediátrica.

**Resultados:** la fiebre cedió a las 24 horas en 25 pacientes (66%) y en 13 pacientes (34%) a las 48 horas del inicio del tratamiento. Sólo un paciente requirió hospitalización para su vigilancia. No hubo fallecimientos ni complicaciones sistémicas en ninguno de los casos tratados. Estos resultados se deben a la aplicación oportuna de zanamivir en nebulizado.

**Palabras clave:** influenza AH1N1, zanamivir, tratamiento

**ABSTRACT**

**Background:** In April 2009, the global alert issued by WHO on the pandemic caused by swine influenza virus H1N1 (SwIV) encouraged physicians of the first, second and third levels of care to update and know about the behavior of this new viral infection. A group of doctors from the Hospital Ángeles Puebla treated a group of pediatric patients with symptoms of pandemic influenza ASwH1N1.

**Objective:** To describe the results of zanamivir prescription for pediatric patients with influenza H1N1.

**Material and methods:** Longitudinal, cases, descriptive and observational study. We included 143 patients treated between September 17, 2009 and April 21, residing in the city of Puebla and met the criteria of the NIAID (National Institutes of Allergy and Infectious Diseases). All positive cases (38/143) for influenza rapid test were positive by confirmatory PCR test and were treated within 24 hours of onset of symptoms with pediatric doses of nebulized zanamivir.

**Results:** fever yielded at 24 hours in 25 patients (66%) and 13 patients (34%) at 48 hours after initiation of treatment. Only one patient required hospitalization for surveillance. There were no deaths or systemic complications in any of the cases treated. These results are due to the timely implementation of nebulized zanamivir.

**Key words:** H1N1 influenza, zanamivir, treatment

Entre el 28 y 30 de marzo de 2009, en el estado de California EUA, se detectaron dos niños con síntomas de influenza. El Centro Naval de Investigación en Salud de San Diego, California, informó que la muestra de secreciones nasofaríngeas no pudo subtipificarse. El 17 de abril se envió la muestra a los CDC, y el 21 de abril se identificó un nuevo virus que se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS). En México, en febrero de 2009 se tuvo conocimiento del primer caso en el municipio de La Gloria, en Veracruz.

En abril del mismo año, la alerta se fijó en un brote en Oaxaca y el día 17, la Secretaría de Salud decretó estado de alerta para influenza estacional y neumonía grave. El 18 de abril, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS advirtieron la notificación de dos casos de influenza por un virus nuevo en California. Después de varios momentos de preocupación y urgencia, el 29 de abril de 2009 la OMS anunció que había una rápida diseminación mundial de una nueva cepa de virus de la influenza A (H1N1) de origen animal (porcino) detectada en semanas previas, que permitió diseñar una alerta de pandemia elevándola a nivel 5, lo que indicaba que existía una transmisión sostenida de humano a humano, lo que permitía la diseminación del virus a otras regiones del mundo, que tuvo como origen, probablemente, un brote en México.<sup>1,2,3</sup>

Todo ello alertó y motivó a todo el gremio médico de los tres niveles de atención a actualizarse y conocer mejor el comportamiento de esta nueva infección viral. En Puebla, un grupo de médicos del Hospital Ángeles, apoyado por el Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Dr. John S. Bradley de los Centros para Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta nos dimos a la tarea de estudiar al grupo de pacientes pediátricos diagnosticados con cuadro de influenza pandémica y tratados con zanamivir inhalado. En virtud de que en aquel momento epidemiológico en nuestro país las indicaciones eran que todo paciente con sospecha de influenza fuera tratado o se le administrara profilaxis con oseltamivir, consideramos importante dar a conocer nuestros hallazgos.

## OBJETIVO

Reportar los casos de influenza pandémica o asociados con influenza ASwH1N1 detectados y confirmados en la consulta pediátrica privada u ambulatoria tratados con zanamivir inhalado. Favorecer la idea de que este virus no es mortal por sí mismo y que el tratamiento con zanamivir inhalado es efectivo en población pediátrica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, de casos, longitudinal y observacional. Con las medidas de tendencia central (Microsoft Excel) se obtuvieron las medias, frecuencias y las gráficas.

Los criterios de inclusión fueron congruentes con los del National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (Cuadro 1).<sup>4</sup> Los sujetos de estudio debían ser pacientes con cuadro respiratorio sospechoso de influenza, atendidos en algún consultorio médico de medicina privada del Hospital Ángeles de Puebla. Para ello, y con base en las alertas emitidas el 18 y 29 de Abril del 2009 por la OMP y la OPS, el consultorio comenzó a prepararse a partir del mes de marzo de 2009 con la adquisición de zanamivir inhalado, obtenido por donación del Dr. John S. Bradley de los Centros para Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta.

Durante el periodo del 17 de septiembre de 2009 al 21 de abril de 2010 se atendieron 143 pacientes con sospecha de influenza por problemas respiratorios. Todos los pacientes atendidos eran residentes de la ciudad de Puebla, Puebla, de un nivel socioeconómico medio-alto. Acudieron a la consulta sin tratamiento previo, automedicación o prescripción por parte de algún facultativo externo al consultorio. A todos se les realizó la prueba rápida con anticuerpos monoclonales contra virus de influenza tipo A/B. La muestra se obtuvo mediante raspado nasofaríngeo con hisopo de dacrón. A las muestras positivas (38/143) para influenza tipo A con la prueba rápida, se les practicó la prueba confirmatoria de reacción en cadena de la polimerasa (PCR); que se realizó en el laboratorio del mismo hospital, y en los Laboratorios Clínicos de Puebla (Clínica Ruiz).

Todos los pacientes que resultaron positivos a la prueba rápida por anticuerpos monoclonales recibieron, durante las primeras 24 h de inicio de los síntomas, zanamivir nebulizado, diluido en 2 mL de solución salina 0.9% con el siguiente esquema de dosificación:

- a) menores cinco años de edad: 10 mg c/24 h durante cinco días
- b) individuos mayores de cinco años de edad: 20 mg c/24 h durante cinco días. A todos los pacientes se les dio seguimiento durante dos semanas.

## RESULTADOS

Se atendieron en el consultorio 143 pacientes por sospecha de influenza. A todos se les realizó la prueba rápida, pero sólo 38 resultaron positivos. La distribución de los casos positivos para influenza tipo A fue: niños: 17 casos (44.7%) y niñas: 21 casos (55.2%). El 100% de los casos positivos para influenza tipo A con prueba rápida resultaron positivos para AH1N1 mediante la prueba confirmatoria de PCR, que se reportó a las 72 horas posteriores del inicio del tratamiento, es decir, casi al cuarto día de evolución de la enfermedad.

Los grupos de edad del total de las consultas fueron de los nueve meses a los 15 años de edad. La asociación por grupos de edad y sexo de los casos confirmados para influenza ASwH1N1 se muestra en el **Cuadro 1**. La relación de prevalencia por grupos de edad para muestras positivas por

**Cuadro 1.** Comparación de signos y síntomas entre resfriado común e influenza

Signos y síntomas	Resfriado común	Influenza
Fiebre	Rara vez	39 – 40°C, 3-4 días de duración
Cefalea de inicio súbito	Rara vez	Común
Mialgias y artralgias	Leves	Casi siempre y a menudo severa
Ataque al estado general intenso	Algunas veces	Suele durar 2-3 semanas
Fatiga y decaimiento súbito	Algunas veces	Suele durar 2-3 semanas
Exhausto	Nunca	Común al inicio de la enfermedad
Congestión nasal	Común	Algunas veces
Estornudos	Usual	Algunas veces
Dolor de garganta	Común	Algunas veces
Tos o malestar torácico	Leve a moderada. Tos en accesos	Común, puede llegar a ser severa

US/DHHS: Department of Health and Human Services

NIH: National Institutes of Health

NIAID: National Institutes of Allergy and Infectious Diseases: [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov)

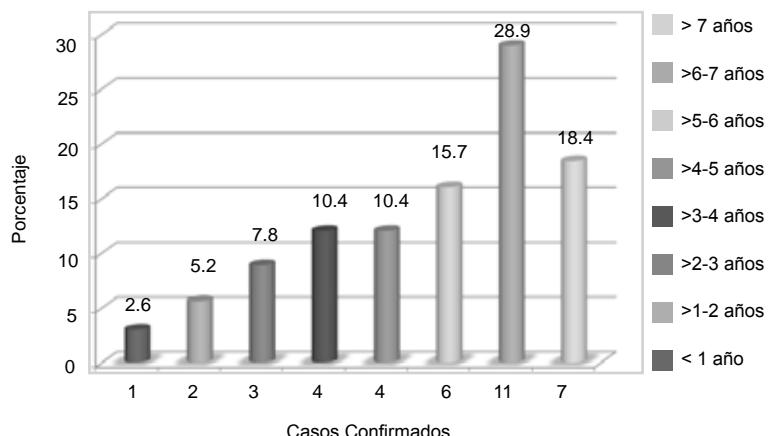
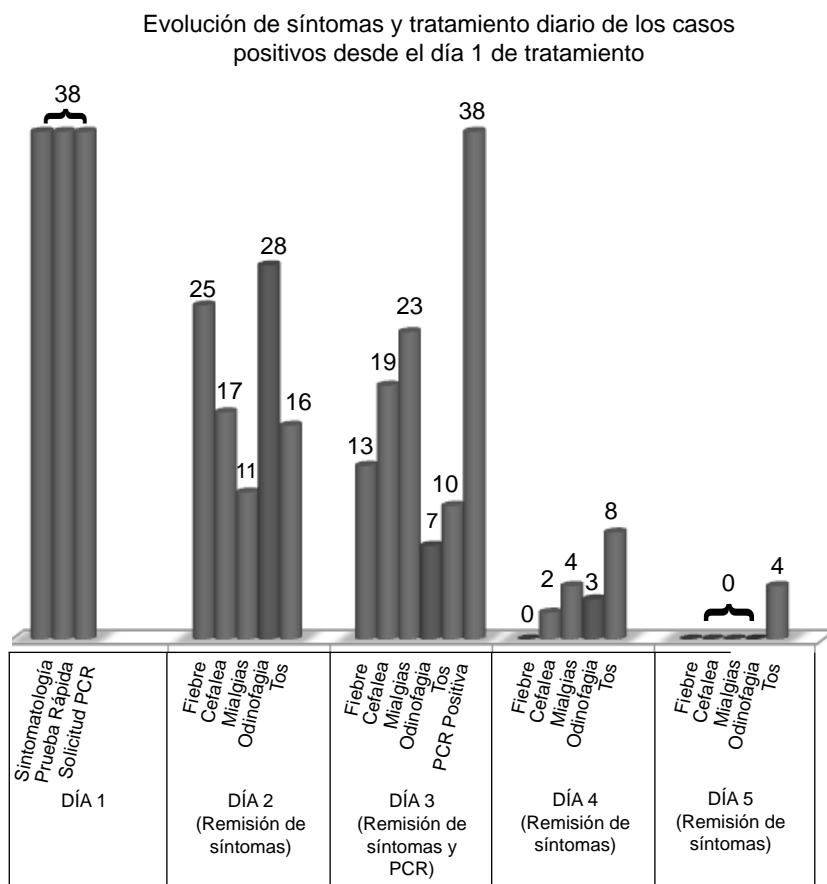
**Cuadro 2.** Distribución por grupos de edad y sexo y porcentaje de casos confirmados de influenza ASwH1N1

Edades	Casos confirmados	M	F	Porcentaje
< 1 año (9 meses)	1	1	0	2.6
> 1 año – 2 años	2	1	1	5.2
> 2 años – 3 años	3	1	2	7.8
> 3 años - 4 años	4	3	1	10.4
> 4 años – 5 años	4	2	2	10.4
> 5 años – 6 años	6	2	4	15.7
> 6 años – 7 años	11	6	5	28.9
> 7 años	7	1	6	18.4
TOTAL	38	17	21	100

PCR y prueba rápida se muestra en la **Figura 1**. Los signos y síntomas predominantes en los 38 casos fueron: fiebre 52% (34-38 pacientes), odinofagia y congestión nasal 20% (13-38 pacientes), cefalea 12% (8-38 pacientes) y tos 11% (7-38 pacientes). La relación de casos positivos por grupo de edad se muestra en el **Cuadro 2**. La distribución por sexo y datos clínicos encontrados en su valoración se muestra en el **Cuadro 3**.

Para fines de evaluación de la respuesta al tratamiento con zanamivir, se tomó en cuenta el resultado de la prueba rápida de anticuerpos monoclonales, y no el de la PCR, por lo que el tratamiento se inició 72 h antes de tener el resultado del mismo. Todos los pacientes con resultados positivos recibieron tratamiento durante cinco días, de acuerdo con los esquemas para niños menores y mayores de cinco años.

Se observó una reducción importante de algunos signos y síntomas; llamó la atención que fue, incluso, en las primeras 24 horas posteriores al inicio del tratamiento. El primer signo que desapareció fue la fiebre; cedió en 66% (25/38 casos) a las 24 h y en 34% (13/38 casos) a las 48 h. Sólo un paciente requirió hospitalización para su vigilancia; sin embargo, no tuvo complicaciones durante su estancia. La evolución de los 38 pacientes desde el inicio (día de valoración) hasta el comienzo del tratamiento con base en los síntomas y la detección rápida para influenza positiva efectuada en el consultorio hasta la remisión completa de los síntomas se muestra en la Figura 2. Ahí se observa la relación del comienzo del cuadro clínico vs la desaparición de los signos y síntomas postratamiento, así como el resultado de la PCR.

**Figura 1.** Prevalencia de casos confirmados por PCR y prueba rápida para influenza ASw H1N1 por grupos de edad**Figura 2.** Evolución de la remisión del cuadro clínico con base en la sospecha diagnóstica, confirmación por prueba rápida, inicio de zanamivir nebulizado, y positividad de la PCR en los 38 pacientes con influenza ASw H1N1

Durante el seguimiento de los 38 pacientes (14 días a partir del inicio del tratamiento) no se detectó ninguna complicación concomitante o concurrente con el proceso de la influenza, ni mucho menos algún efecto adverso asociado con el tratamiento con zanamivir.

## ANÁLISIS

Para marzo (en California, EUA) y abril (Méjico) de 2009 se detectó un aparente nuevo virus que alcanzó el nivel de pandemia. Este virus, denominado virus de la “gripe porcina” (SWH1N1 por las siglas en inglés de Swine Flu) se llamó así porque muchos de los genes coexistentes son iguales a los virus de la influenza que afectan con regularidad a los cerdos. De hecho, los antígenos de superficie HA (Hemaglutininas) del cerdo H1, H3, H5, H7 y H9 son compartidos por el humano. Desde poco antes de 1920 el H1N1 comparte la infección en el cerdo y en el humano, al igual que el H3N2 desde 1970 hasta poco más del 2000. No obstante, no se trata de un virus nuevo ya que la gripe del cerdo trasmitida al humano se detectó en el siglo pasado y el último brote fue en el decenio de 1920 en personas con contacto directo con los cerdos. A pesar de ello, la alerta fue tan importante que motivó a la OMS a dar una alerta nivel tipo 5.<sup>5-7</sup> En sus inicios no se sabía cuál era su repercusión en la mortalidad; sin embargo, los reportes referían importantes morbilidad y mortalidad. En Méjico, la Dirección General de Epidemiología reportó hacia el primero de junio del 2009 la confirmación de 5,559 casos con el nuevo virus (SWH1N1) que significó 24% de los 22,984 casos sospechosos, con sólo 106 defunciones registradas. En esa misma fecha, la OMS reportó en 62 países (incluido Méjico) 17,410 casos confirmados con 115 defunciones. Esto ponía a Méjico como un país con alta mortalidad. Las recomendaciones de tratamiento antiviral se hicieron inmediatas y urgentes por parte de la Secretaría de Salud (SS) de acuerdo con los lineamientos del CDC.<sup>2-8-10</sup> En nuestro país sólo contábamos como tratamiento de elección y alterno al oseltamivir, por lo que basados en los lineamientos de los CDC y en entrevista con el Dr. John S. Bradley de los CDC de Atlanta, optamos por la opción de administrar zanamivir, mismo que fue donado por los CDC.<sup>11</sup>

## CONCLUSIONES

De acuerdo con la evolución de esta pandemia de influenza causada por un virus porcino, la morbilidad es

**Cuadro 3.** Distribución de los datos clínicos de casos positivos para influenza tipo ASw H1N1.

Niños = 17			Niñas = 21				Total (niños-niñas)
Signos y síntomas	Núm.	%	Signos y síntomas	Núm.	%		
Fiebre	15	88	Fiebre	19	90	89%	
Cefalea	1	6	Cefalea	7	33	21%	
Odinofagia vs Congestión nasal	8	47	Odinofagia-Congestión nasal	5	23	34%	
Tos	3	18	Tos	4	19	18%	
Mialgias artralgias	0	0	Mialgias artralgias	2	9	5%	
Ataque al estado general	0	0	Ataque al estado general	0	0	0	
Postración	0	0	Postración	0	0	0	
Otros	1 (vómito)	6	Otros	0	0	2%	

elevada pero no la mortalidad; sin embargo, en población de alto riesgo, como los cardiópatas, neumópatas, nefrópatas diabéticos y embarazadas, entre otros, la mortalidad puede ser alta, según se ha reportado.<sup>12</sup> En nuestro estudio coincidimos con la historia de esta pandemia y concluimos que:

- 1) El virus pandémico influenza ASw-H1N1 no es un virus mortal.
- 2) Uno de cada cuatro pacientes (26%) pediátricos atendidos en el consultorio con sospecha de influenza fueron positivos para influenza tipo A-H1N1.
- 3) Los 38 pacientes que resultaron positivos mediante la prueba rápida, por fortuna se correlacionaron positivos también mediante la prueba de PCR.
- 4) El síntoma predominante fue la fiebre mayor a 39°C en 89% de los casos positivos, y fue también el síntoma de referencia de mejoría rápida tras el inicio del tratamiento.
- 5) El 97% de los casos se trató ambulatoriamente y sólo 3% requirió vigilancia hospitalaria a petición de los padres.
- 6) Todos los pacientes se trajeron con zanamivir nebulizado. La mejora máxima de la sintomatología, fue al tercer día de evolución, tiempo en el cual se reportó positiva la

PCR.<sup>7</sup> No hubo fallecimientos ni complicaciones sistémicas en ninguno de los casos positivos. No se registraron eventos concomitantes al proceso infeccioso.

7) El zanamivir nebulizado, aunque fue utilizado en un grupo pequeño de pacientes, fue efectivo en 100% de los casos.

8) No podemos afirmar que zanamivir es seguro en virtud del tamaño de la muestra; sin embargo, ninguno de los pacientes a los que les administró refirió, durante las dos semanas de seguimiento, algún efecto colateral asociado con el antiviral

9) Es posible categorizar que la indicación temprana de za-

namivir nebulizado es una buena opción de tratamiento en contra de este nuevo virus pandémico

10) Sin duda, hace falta mayor experiencia con este antiviral para determinar su eficacia y eficiencia que definen su efectividad. Sobre todo porque en el momento actual la FDA de Estados Unidos, incluso refiriéndose al oseltamivir, ha autorizado este medicamento para tratamiento y profilaxis en niños mayores de un año y sólo en casos de urgencia a niños menores de 12 meses de edad. En el caso de zanamivir, la FDA lo autoriza como tratamiento para niños a partir de los siete años y como profiláctico a partir de los cinco años de edad.<sup>13,14</sup>

## REFERENCIAS

1. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. *Science Express Report.* [www.scienceexpress.org/11 May 2009;1/10.1126/science.1176062](http://www.scienceexpress.org/11 May 2009;1/10.1126/science.1176062).
2. Serrano AS, Pérez VR, Nava MF, Villa MG. Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ante la epidemia por el virus Flua/SWH1N1: Reporte preliminar. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2009;66:301-305.
3. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/>
4. National Institutes of Health, NIAID National Institutes of Allergy and Infectious Diseases 2008: [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov)
5. Ayora-Talavera G. Influenza: Historia de una enfermedad. *Rev Biomed* 1999; 10:57-61.
6. Truells J. La gripe del cerdo (1976): cuando el pánico y la política toman las decisiones. *Vacunas* 2007;8(2):119-125.
7. Newman L. As Novel H1N1 influenza reaches pandemic level, public health preparedness efforts build. *Medscape Public Health & Prevention.* [www.medscape.com](http://www.medscape.com). 06/Junio/2009:1-4.
8. Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud, DGE. Junio, 2009.
9. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Confirmed or Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection and Close Contacts. CDC, April 29, 2009.
10. Acciones para mitigar la intensificación de la transmisión de influenza estacional en el país. Acciones básicas ante la intensificación de la transmisión de influenza. SS. *Boletín Influenza.* pdf 2 19/04/09 09:07 p.m. Abril 2009.
11. Comunicación oral. Bradley John. Pandemic H1N1, 45th Annual Pediatric Postgraduate Course: "Perspectives in Pediatrics", Miami Children's Hospital February 22 2010.
12. Chowell G, Bertozi SM, Colchero A, Lopez-Gatell H, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-679.
13. Questions & Answers: Antiviral Drugs for Seasonal Flu. CDC, December 19. 2008.
14. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Confirmed or Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection and Close Contacts. CDC, April 29. 2009.