

Capítulo 6. Tratamiento con medicamentos antivirales

Fecha de la primera publicación: 10 de septiembre de 2009

Fecha de la última actualización: 1 de diciembre de 2009

6.1. ¿Qué tratamientos farmacológicos se han mostrado eficaces para combatir la gripe pandémica A (H1N1)?

Opciones terapéuticas frente al virus de la gripe pandémica A (H1N1)

Una de las estrategias terapéuticas que se han propuesto para el control de la pandemia por el virus de la gripe A (H1N1) 2009 es la utilización de medicamentos antivirales (1). El virus de la gripe pandémica es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina), por lo que estos fármacos no están recomendados (2,3). En caso de estar indicado el tratamiento con antivirales se usarán los inhibidores de la neuraminidasa (IN): oseltamivir (O) y zanamivir (Z). Se ha estudiado el efecto de estos fármacos para la gripe estacional, no habiéndose publicado hasta la fecha ningún ensayo clínico sobre su utilidad en la gripe pandémica.

a) O (Tamiflu®). Se administra por vía oral y está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de un año (4). Hay una presentación en suspensión oral (12 mg/ml) y cápsulas de 30, 45 y 75 mg. El MSPS, del mismo modo que en otros países, ha aceptado el uso de O de emergencia para la profilaxis y el tratamiento de la gripe pandémica en niños menores de un año (5,6), ya que se considera que su beneficio puede superar los riesgos. El 30 de octubre de 2009 la FDA publicó una modificación de la autorización de uso de emergencia del Tamiflu® que incluye la dosificación en relación al peso recomendada para los lactantes menores de un año. El documento original incluía dosificación basada en los meses de edad para estos niños. Los pediatras deben conocer que existen pocos datos sobre la seguridad de este fármaco en menores de un año y, especialmente, en menores de tres meses. Esta dosificación no se recomienda para los prematuros, ya que por el momento no existe información suficiente para poder determinar la dosificación específica para ellos (7).

En niños pequeños se puede utilizar el jarabe y, si no se dispone de él, se puede preparar a partir de los comprimidos como explica un documento del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) (8).

b)Z (Relenza®). Se administra por vía inhalada mediante dispositivo Diskhaler, como polvo seco. Cada inhalación aporta 5 mg del producto. Está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de cinco años (9).

El 23 de octubre de 2009 la FDA autorizó el uso de emergencia, durante un año, del inhibidor de la neuraminidasa Peramivir IV para el tratamiento de niños y adultos con sospecha de gripe o gripe confirmada, que no responden al tratamiento oral o inhalado, o que precisan que la medicación se administre por vía intravenosa (10).

Utilización de antivirales para la prevención (tablas 1 y 2)

El uso de estos fármacos se ha estudiado en la gripe estacional, no existiendo ensayos clínicos realizados en gripe pandémica. Las recomendaciones sobre su uso en esta última se han extrapolado, por tanto, de los resultados obtenidos para la gripe estacional.

Se pueden utilizar tras estar en contacto (quimioprofilaxis postexposición) o cuando hay virus circulante (quimioprofilaxis estacional) (2).

La quimioprofilaxis postexposición se administra en las primeras 48 horas después de un contacto cercano con un caso confirmado o con sospecha clínica de infección por el virus A (H1N1) 2009, durante diez días. Se considera que el periodo infeccioso de las personas infectadas por el virus de la gripe pandémica es similar al observado en los estudios de la gripe estacional, en la que la transmisión puede ocurrir desde el día antes de que se manifiesten los síntomas hasta siete días después de que se enfermen, aunque los niños, especialmente los más pequeños, pueden contagiar durante periodos más largos.

En la quimioprofilaxis previa a la exposición, se deben administrar los medicamentos antivirales durante el periodo previsto de exposición y continuarse hasta diez días después. Según la ficha técnica el O se puede administrar durante seis semanas y el Z durante 28 días.

Utilización de antivirales en el tratamiento (tablas 3 y 4)

Se recomienda en el caso de gripe confirmada o sospecha clínica, antes de las 48 horas del inicio de los síntomas. Se puede usar O en todas las edades o Z en mayores de cinco años, durante cinco días.

Los efectos adversos son:

O: se presentan en un 5-10% de los pacientes y consisten en general en náuseas, vómitos y cefaleas. También se han descrito comportamientos extraños en niños que lo recibían (alucinaciones, delirio, comportamiento anormal) (11-13) que, aunque los estudios realizados al respecto muestran resultados contradictorios, podrían explicarse por un aumento del paso de O y su metabolito activo al cerebro en presencia de inflamación (14,15).

Z: son poco frecuentes y consisten en broncoespasmo y síntomas alérgicos. Debido a la escasa experiencia, se ha de considerar cuidadosamente su uso en pacientes con asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues pueden producir broncoespasmo.

Presentación y posología: ver tablas 1,2,3 y 4.(7,16,17)

En cuanto a la utilización durante el embarazo y lactancia, no parece asociarse con efectos secundarios en el feto (18). La utilización en las embarazadas se debe individualizar ya que son un grupo de riesgo al igual que en la gripe estacional. El O y el Z se consideran medicaciones en categoría C durante el embarazo, lo que quiere decir que no se han realizado estudios clínicos para valorar la seguridad en embarazadas (19). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autoriza la utilización de ambos durante el embarazo. En el documento del MSPS recomiendan utilizar O, ya que el Z se considera de segunda elección por su baja absorción y menor efecto sistémico. Su utilización durante la lactancia no contraindica la misma (20). En el documento del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido, en las madres lactantes se recomienda O, aunque si está tomando Z, no recomiendan cambiarlo (6).

6.2. ¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?

En agosto de 2009 (21) se publicó una revisión sistemática (RS), que amplía otra realizada por la Colaboración Cochrane en 2007 (22) y que aporta información de calidad sobre la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en niños. En cuanto a la profilaxis, la RS incluye únicamente tres ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre profilaxis postexposición en niños convivientes con un caso índice. El criterio de inclusión en los tres fue que un conviviente tuviera un síndrome gripal cuando existía confirmación de la transmisión del virus de la gripe en su área geográfica de residencia.

En uno de los tres estudios se excluyeron los niños con inmunodeficiencias, en otro los asmáticos y en el tercero los niños con inmunodeficiencias y los que tenían enfermedades renales, hepáticas y cardíacas con repercusión clínica.

El tratamiento profiláctico utilizado fue, en dos estudios, Z (10 mg inhalado, durante 10 días) y en un estudio O: 30 mg (niños de 1-3 años), 45 mg (niños de 4-5 años) o 60 mg (niños de 6-12 años), una vez al día durante 10 días.

Un tratamiento profiláctico de 10 días de duración con Z u O se asoció con una disminución del 8% del riesgo de desarrollar una gripe confirmada en los convivientes de un caso índice que presentaba síndrome gripal. Es decir, para prevenir un caso de gripe sintomática confirmada en un niño conviviente es necesario tratar a 13 niños (NNT: 13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9-20). Esta eficacia podría mejorar en el caso de la gripe pandémica en la que, en teoría, la tasa de ataque entre los convivientes sería mayor (23).

En cuanto a la quimioprofilaxis preexposición, solo debe usarse en circunstancias muy concretas y después de consultar con las autoridades médicas o de salud pública de la localidad. En una RS sobre la eficacia de su utilización en adultos durante periodos prolongados (más de cuatro semanas) se encuentran diversas limitaciones metodológicas en los estudios incluidos (24).

Ciertas personas que corren un riesgo ocupacional continuo y que también tienen un riesgo elevado de complicaciones por la gripe (es decir, personal de atención médica, trabajadores de salud pública o personal de emergencia que trabajan en comunidades donde haya brotes de gripe) deben seguir las directrices sobre el uso del equipo de protección personal adecuado o pedir una reasignación temporal (2).

La guía NICE tiene un informe acerca de la prevención (25) en la se cita que la utilización de IN en ambas situaciones, pre y postexposición, tiene una evidencia limitada.

6.3. ¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?

En la RS citada previamente (21) se presentan cuatro ECA sobre tratamiento de la gripe estacional en niños: dos con O y dos con Z. Tres ensayos se realizaron con niños sanos y uno con niños asmáticos.

Tres de los cuatro estudios utilizaron criterios clínicos para la selección de pacientes, las pruebas de confirmación se realizaron con posterioridad y se efectuó un análisis *post hoc* con estos niños. El cuarto utilizó una prueba de detección rápida para la selección de pacientes.

El tratamiento se inició antes de las 48 h del comienzo de los síntomas (fiebre > 37,8 °C, coriza, tos) en tres de ellos y antes de 36 h en el cuarto. En cuanto a la edad de los pacientes, en un estudio con O fue de uno a 12 años y en otros dos (uno con O y otro con Z) fue de cinco a 12 años.

Dosis utilizadas: Z: 10mg inhalado dos veces al día durante 5 días. O: 2mg/Kg (dosis máxima 100 mg) dos veces al día durante 5 días.

Los efectos del tratamiento considerados son:

- Sobre el tiempo de resolución de los síntomas de la enfermedad y vuelta a la actividad normal: el tratamiento con O y Z disminuyó la mediana de la duración de los síntomas entre 0,5-1,5 días. Dos de los estudios informaron sobre la evolución natural sin tratamiento de la enfermedad. La resolución de la enfermedad se producía en el 75% de los niños a los 8,7 días (90% a los 14,2 días) mientras que la mejoría de todos los síntomas se producía en el 75% de los pacientes a los 7,3 días (90% a los 13 días).
- Sobre la disminución de la tos y la fiebre: en dos estudios se valoró la duración de la fiebre; un estudio con O mostró una reducción de un día en la mediana de duración de la fiebre; un estudio con Z mostró una reducción de medio día en la mediana de duración de la fiebre.

-

6.4. ¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?

Efectos del tratamiento en la gripe estacional:

- Sobre la gravedad del asma: en un estudio con niños asmáticos, el tratamiento con O no redujo el número de reagudizaciones asmáticas en niños con gripe confirmada, aunque se identificó una pequeña mejoría en el FEV1 entre el primer y sexto día, en comparación con el grupo control. Un estudio con Z en niños con patología pulmonar crónica no redujo el número de reagudizaciones asmáticas.
- Sobre el uso de antibióticos: un estudio con O demostró una disminución del 10% en niños con gripe confirmada, mientras que un estudio con Z no lo disminuyó.
- Sobre la otitis media: dos estudios, uno con O y otro con Z no demostraron diferencias en la incidencia de otitis media (niños de 5 a 12 años). Un tercer estudio realizado en niños de uno a 12 años no encontró diferencia en el subgrupo de niños mayores de seis años, pero sí una disminución del 31% al 15% en los niños menores de esta edad.
- Sobre la necesidad de hospitalización: no existe información suficiente, ni en niños ni en adultos, obtenida a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo, para poder responder a esta pregunta. El informe de la OMS cita varios estudios observacionales en relación a las complicaciones que quedan sin respuesta a partir de las RS publicadas. Se debe recordar que estos estudios no están recogidos en las RS porque se consideran de poco valor en relación con los ECA para responder a preguntas sobre tratamiento, por su mayor probabilidad de incurrir en sesgos. Otro detalle a tener en cuenta es que varios de estos estudios con efectos positivos de O están relacionados con la casa comercial que lo fabrica, lo que aumenta la posibilidad de sesgo (26).

Piedra et al, en un estudio observacional (27) sobre la efectividad de los IN en niños de riesgo para prevenir las complicaciones de la gripe estacional, concluyen que reduce el número de complicaciones y de hospitalizaciones por todas las causas. Sus resultados deben tomarse con mucha precaución por varios motivos: no se realizó ningún tipo de comprobación en las historias clínicas de los pacientes; los dos grupos de tratamiento y control fueron diferentes en casi todas sus características basales; la variable de resultado que aparece repetidamente como significativa

(enfermedad respiratoria diferente de neumonía diagnosticada en el mes posterior al diagnóstico de gripe) es una variable compuesta que incluye más de 25 diagnósticos diferentes, apareciendo con frecuencia entre ellos la rinitis alérgica o la faringitis. Aunque se trataba pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, la frecuencia de complicaciones fue muy baja y los resultados del análisis multivariante no mostraron diferencias entre ambos grupos en el desarrollo de neumonía o de ingresos secundarios a neumonía.

En una RS reciente, la utilización de IN tanto en adultos tanto sanos como de riesgo redujo la duración de los síntomas. Sin embargo, es escasa la información disponible acerca del efecto del tratamiento sobre la incidencia de complicaciones (28).

6.5. ¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?

Existe información insuficiente, tanto en niños como en adultos, a partir de ECA sobre sujetos sanos o de riesgo (21,28) para contestar esta pregunta. El informe de la OMS cita un estudio observacional en el que se estudió la evolución de 512 pacientes ingresados con gripe. De los 185 niños (<15 años) estudiados, ninguno recibió antivirales y ninguno falleció (29).

6.6. En pacientes con formas graves de gripe pandémica ¿disminuyen los antivirales la mortalidad?

En la actualidad existe información insuficiente a partir de ECA para responder esta pregunta. Los clínicos indican el tratamiento en base a que la replicación viral puede contribuir a la gravedad de la enfermedad. En una guía reciente (30) las recomendaciones acerca de la utilización de los IN en los casos graves de gripe se basan en la experiencia en el tratamiento con O de la gripe H5N1 aviar. En un estudio se describe una mayor replicación viral en los que mueren, por lo que la utilización de un medicamento que disminuyese dicha replicación podría ser útil para disminuir la gravedad de la enfermedad (31). En otro estudio, dos pacientes con infección por virus gripal A (H5N1) que desarrollaron resistencias a los IN murieron. En ellos la carga viral en los frotis faríngeos fue mayor que en otros seis pacientes que sobrevivieron y que no desarrollaron resistencias (32).

La eficacia de la utilización de los IN en pacientes adultos hospitalizados que llevan más de 48 horas con síntomas se basa en estudios observacionales limitados (29).

6.7. ¿Hay que utilizar antivirales en los niños con neumonía asociada a infección por virus de la gripe que no requiere ingreso?

En la actualidad no hay evidencias a partir de ECA que permitan responder a esta pregunta. Por otra parte es difícil, en la práctica clínica habitual, realizar el diagnóstico de certeza de gripe y diferenciar entre neumonía viral primaria y neumonía bacteriana como complicación.

En el caso de la pandemia actual, un estudio de serie de casos de México ha descrito 18 pacientes con una progresión rápida a neumonía asociada a infección por virus de la gripe A (H1N1), no encontrándose infección bacteriana asociada (33). Sin embargo, en el análisis de la mortalidad pediátrica durante epidemias previas por virus de gripe estacional, se ha descrito la presencia de coinfección bacteriana, especialmente por *S aureus* (34).

El manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el niño debe basarse en criterios de edad y gravedad, en función de los cuales se recomienda el tratamiento antibiótico empírico apropiado para los agentes etiológicos causantes (35).

En las recomendaciones actuales del MSPS (36), el tratamiento de los pacientes adultos con neumonía por virus de la gripe pandémica que no requieren hospitalización incluye IN y antibioterapia que ofrezca una cobertura adecuada frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Actualmente no hay recomendaciones específicas del MSPS para la población infantil.

6.8. ¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?

La cepa más frecuente en la temporada 2008-2009 fue una variante del H1N1 conocida como A/Brisbane. Esta cepa ha sufrido una mutación espontánea que ha causado resistencia a O. Para el Z se citan resistencias en el 2,3% de las cepas aisladas en un estudio australiano (37).

El nuevo virus pandémico A (H1N1), de momento, es sensible a O y Z. Sin embargo, ya han aparecido resistencias a O. Las primeras se produjeron en Dinamarca, Japón (en personas que

estaban tomando el medicamento como profilaxis) y Hong Kong. Éste último caso apareció en una mujer que no había tomado el medicamento (38). El 6 de agosto de 2009 los CDC detectaron dos cepas resistentes a O en dos pacientes inmunocomprometidos de Seattle (Washington) que estaban tomando la medicación (39).

El desarrollo de resistencias parece ser independiente de la prevalencia del uso de antivirales y no altera las características clínicas de la gripe (virulencia, grupos de riesgo) (40,41).

Actualización de resistencias: el CDC en su informe de la semana 45 (que finalizó el 14 de noviembre de 2009) informó de que el 0,8 % de las muestras de virus pandémico A (H1N1) recibidas desde el 1 de septiembre son resistentes a O, 0% a Z y 99,5 % a los adamantanos (42). En Europa, el informe de la semana 44 del ECDC informó de que todas las muestras de virus pandémico recogidas desde el inicio de la temporada actual han sido sensibles a O y Z (43). Todos los virus resistentes a O presentan la misma mutación H275Y, según informa la OMS (44).

6.9. ¿Se han de administrar antivirales a todos los pacientes o sólo a los incluidos en grupos de riesgo?

a) Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud:

En un informe con fecha del 21 de mayo de 2009 (45), la OMS recomendó tratamiento con IN en la gripe pandémica para prevenir la evolución a enfermedad grave y muerte en los pacientes con enfermedades crónicas, embarazadas y en pacientes con infecciones respiratorias de vías bajas o neumonías.

A primeros de agosto se publican dos RS que revisan las evidencias acerca de la utilidad de los IN tanto en niños (21) como en adultos (28) en las que se concluye que los IN acortan la duración de la enfermedad (algo más en los grupos de riesgo) sin que exista evidencia de que prevengan las complicaciones ni disminuyan la mortalidad.

El 20 de agosto de 2009, la OMS publicó las nuevas directrices (46) para el tratamiento farmacológico de la gripe pandémica y por otros virus gripales. En cuanto a la utilización de antivirales en niños declara que la publicación de las RS mencionadas (21,28) ha suscitado algunas dudas con respecto a su administración. A pesar de ello, en los grupos de elevado riesgo de complicaciones, incluyendo los niños menores de cinco años y los neonatos, la OMS

recomienda el tratamiento con IN desde el inicio de los síntomas gripales. Respecto a la profilaxis postexposición la OMS, en una nota informativa (número 12) del 25 de septiembre, no recomienda que los antivirales se utilicen con fines profilácticos debido al riesgo elevado de que surjan resistencias (47).

b) Recomendaciones para la profilaxis y el tratamiento del MSPS:

El subcomité de vigilancia, en su Plan Nacional de Preparación y Respuesta, ante una pandemia de gripe del 28 de julio de 2009, en el documento “Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1)”, hizo las siguientes recomendaciones respecto a la profilaxis y tratamiento con antivirales (3):

- “Aunque al comienzo de la pandemia se recomendó el uso de antivirales profilácticos como medida de contención, en la situación actual “debe limitarse la profilaxis con antivirales y reservar estos fármacos para el tratamiento de los pacientes”.
- “En general, únicamente se administrará tratamiento con antivirales a los casos que requieran hospitalización o a los que tengan un riesgo más elevado de sufrir complicaciones por gripe (ver grupos de riesgo más adelante)”.
- “En cualquier caso, la administración de antivirales es un acto terapéutico individual que debe ir asociado al correspondiente juicio clínico y valoración del riesgo”.

Los grupos de población de alto riesgo de complicaciones por gripe, aprobados por la Comisión de Salud Pública el 6 de agosto de 2009, incluyen (3):

- Mujeres embarazadas
- Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión)
- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente)
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico

- Insuficiencia renal moderada-grave
- Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves
- Asplenia
- Enfermedad hepática crónica avanzada
- Enfermedades neuromusculares graves
- Pacientes con inmunosupresión
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40)
- Niños y adolescentes menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de síndrome de Reye.

Respecto a los niños, la definición de grupo de riesgo no es igual para todos los organismos con guías de actuación frente a la pandemia (OMS, CDC, ECDC) lo que demuestra la gran incertidumbre que existe respecto a la gravedad, pronóstico, factores de riesgo y eficacia del tratamiento con IN.

Conclusiones:

- Los IN están autorizados en el tratamiento y prevención de las infecciones por virus de la gripe. En la actual pandemia gripal, el virus de la gripe A (H1N1) es sensible a los IN.
- La utilización de los IN en niños y adolescentes acorta la duración de la enfermedad entre 0,5 y 1,5 días. No hay evidencia en el momento actual de que disminuya la incidencia de complicaciones, hospitalizaciones o muerte, tanto en la gripe estacional como pandémica. La profilaxis postexposición reduce el riesgo de infección en un 8% (NNT: 13).
- Durante el otoño, tras el comienzo de la escolarización, los niños pequeños experimentan numerosos procesos febriles que cursan con síntomas respiratorios similares a la gripe. A diferencia de un adulto o un niño mayor, en los que la clínica puede ser más definida, no se podrá diferenciar, en base a la clínica, si se trata de una infección por gripe pandémica o por otros virus.
- En estudios de aislamiento del virus realizados en niños con síntomas gripales, tan solo en 30-39% se aisló virus de la gripe (48). Recientemente en Argentina, el 80% de los virus aislados en

menores de cinco años correspondían a virus respiratorio sincitial. En los mayores de esta edad esta situación cambiaba, detectándose un mayor aislamiento de virus gripales (49).

- Un problema que se plantea especialmente en niños pequeños con episodios febriles de repetición es que, al basarse el diagnóstico en la clínica (sobre todo a nivel ambulatorio), la definición de si se trata de un caso de gripe pandémica y la decisión de si se trata de un paciente de riesgo a quien convendría administrar antivirales, queda a criterio del médico. Esto podría conducir a que, en la práctica, se administrasen antivirales ante un proceso no gripal y en cambio, en otro proceso que sí fuera gripe, no se administrasen. En la actualidad no hay estudios que contemplen esta eventualidad, y describan su eficacia y la ausencia de efectos adversos.

- Con los conocimientos actuales la utilización de antivirales debe restringirse a los casos graves y a los pacientes de los grupos de riesgo del MSPS y siempre haciendo una valoración individual de a quiénes y cuándo.

- Considerando las dudas sobre la relación coste-beneficio (o la importancia clínica de su efecto) del tratamiento con IN, su prescripción generalizada en población de riesgo puede aumentar de forma importante su uso, a diferencia de una indicación restringida a casos graves. Por ello debe valorarse de forma individualizada en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible en casos confirmados), el nivel de riesgo de la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente.

Cuadro resumen

Evidencias (en la gripe estacional):

- En niños con gripe estacional, la administración de IN al comienzo de la enfermedad acorta la duración de los síntomas entre 0,5 y 1,5 días (nivel de evidencia 1a)
- En niños asmáticos con gripe estacional la utilización de O no fue eficaz en la prevención de las crisis asmáticas (nivel de evidencia 1a).
- En niños con gripe estacional, la administración de IN podría tener algún efecto en la disminución de la prescripción de antibióticos (nivel de evidencia 1b-).
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca el riesgo de hospitalización (nivel de evidencia 4)
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca la mortalidad
- La profilaxis postexposición con IN tiene una eficacia limitada en la prevención de la gripe estacional en niños (NNT = 13) (nivel de evidencia 1a)

Recomendaciones (en la gripe pandémica):

- No se recomienda el uso general de IN en pacientes con gripe pandémica. (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, de forma individualizada, podrían recomendarse los IN para la profilaxis postexposición comenzando en las primeras 48 horas tras el contacto (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, podrían utilizarse los IN para el tratamiento, valorando individualmente en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible casos confirmados), la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente, comenzando el tratamiento en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que no precisa ingreso no se recomienda la utilización sistemática de IN (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5)
- En los menores de un año se puede utilizar el O para el tratamiento y profilaxis postexposición de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)
- Durante el embarazo y la lactancia se pueden utilizar los IN para el tratamiento y prevención de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4)

**Tabla 1. Antivirales para la profilaxis postexposición de la gripe A (H1N1)
Dosis recomendadas por la guía IDSA (IDSA guidelines for seasonal influenza)**

Oseltamivir (Tamiflu®)		
Niños ≥ 12 meses	< 15 kg	30 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	16-23 kg	45 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	24-40 kg	60 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	> 40 kg	75 mg (dosis única diaria) durante 10 días
Niños < 3 meses*	No recomendado excepto en situación crítica por falta de datos	
Niños 3-5 meses*	20 mg (dosis única diaria) durante 10 días	
Niños 6-11 meses*	25 mg (dosis única diaria) durante 10 días	
Zanamivir (Relenza®)		
Niños > 5 años	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) una vez al día durante 10 días	

* Cantidades aproximadas (Ver Tabla 2); IDSA: Infectious Diseases Society of America

Tabla 2. Dosis recomendada por la FDA de la solución oral de Tamiflu® para la profilaxis en niños menores de 1 año

Edad	Dosificación recomendada para 10 días de profilaxis (basada en el peso)††
De 3 meses a 12 meses	3mg/kg/dosis; una dosis diaria
Menores de 3 meses	Dada la poca información, no usar excepto en situaciones críticas

††Se recomienda la dosificación en relación al peso. Si no se conoce el peso se puede usar la dosificación por edad para niños a término menores de 1 año (3-5 meses = 20 mg (1,6 ml) una vez al día; 6-11 meses = 25 mg (2 ml) una vez al día).

**Tabla 3. Antivirales para el tratamiento de la gripe A (H1N1)
Dosis recomendadas por el MSPS. Nota informativa de AEMPS (08/05/2009)**

Oseltamivir (Tamiflu®)		
Niños ≥ 12 meses	< 15 kg	30 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	16-23 kg	45 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	24-40 kg	60 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	> 40 kg	75 mg, dos dosis al día, durante 5 días
Niños < 3 meses*	12 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Niños 3-5 meses*	20 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Niños 6-11 meses*	25 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Zanamivir (Relenza®)		
Niños > 5 años	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total), dos dosis al día, durante 5 días	

* Cantidades aproximadas. Ver Tabla 4

MSPS: Ministerio de Sanidad y Política Social; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Tabla 4. Dosis recomendada de la solución oral de Oseltamivir para el tratamiento en niños menores de un año

Edad	Dosificación recomendada para 5 días de tratamiento (basada en el peso)†
Menos de 12 meses	3mg/kg/dosis; dos dosis diarias ††

†Se recomienda la dosificación en relación al peso. Si no se conoce el peso se puede usar la dosificación por edad para niños a término menores de 1 año (nacimiento-2 meses = 12 mg (1 ml) dos veces al día; 3-5 meses = 20 mg (1,6 ml) dos veces al día; 6-11 meses = 25 mg (2 ml) dos veces al día).

†† El Ministerio de Sanidad y Política Social recomienda 2-3mg/kg/dosis.

Bibliografía

- 1.- World Health Organization. Antiviral drugs and pandemic (H1N1) 2009. 6 October 2009 (originally posted on 21 May 2009). Global Alert Response (GAR) [consultado 20 nov 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html
- 2.- Centers for Diseases Control and Prevention. Antiviral medication dosing recommendations for treatment or chemoprophylaxis of novel influenza A (H1N1) infection. [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/recomendaciones.htm>
- 3.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1). Subcomité Vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe. 28 de julio de 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf
- 4.- Agencia Europea del Medicamento. Oseltamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402es.pdf>
- 5.- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of Tamiflu (oseltamivir) 4 de agosto 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/tamiflu.htm>
- 6.- Department of health. Pandemic influenza. Recommendations on the use of antiviral medicines for pregnant women, women who are breastfeeding and children under the age of one year. 5 June 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100361
- 7.- FDA US Food and Drug Administration. Emergency use of tamiflu in infants less than 1 year of age. October 2009 [consultado 18 nov 2009] Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183870.htm>
- 8.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios 08/05/2009. Uso de oseltamivir y zanamivir en niños de cualquier edad, en mujeres gestantes y mujeres en periodo de lactancia y en personas con problemas de deglución [consultado 19 ago 2009]. Disponible en http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir_2.htm y en <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/1050.pdf>
- 9.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Zanamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 de sep 2009]. Disponible en

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62712&formato=pdf&formulario=FICHAS>

10.- Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Peramivir IV [consultado 27 nov 2009].

Disponible en

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187814.htm>

11.- Yorifuji T, Suzuki E, and Tsudab T. Oseltamivir and Abnormal Behaviors. True or Not? *Epidemiology*. 2009;20:619-21.

12.- Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school of south west England. *Euro Surveill*. 2009;14(30)

[consultado 25 ago 2009]. Disponible en

<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19285.pdf>

13.- Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London Schools affected by influenza A(H1N1)v, may 2009- an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en

<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>

14.- Oshima S, Nemoto E, Kuramochi M, Saitoh Y, Kobayashi D. Penetration of oseltamivir and its active metabolite into the brain after lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61:1397-400.

15.- Hoffmann G, Funk C, Fowler S, Otteneder MB, Breidenbach A, Rayner CR, et al.

Nonclinical pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in the central nervous system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4753-61.

16.- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children. Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guideline of the infectious diseases society of America. *IDSA guidelines. Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:103-32. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/598513>

17.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1) [consultado 31 ago 2009]. Disponible en

http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf

18.- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009;181:55-8.

19.- Centers for Diseases Control and Prevention. Questions & Answers: Antiviral Drugs, 2009-2010 Flu Season. November 17, 2009 4:00 PM ET [consultado 20 nov 2009].

Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm>

- 20- Ministerio de Sanidad y Política Social. Prevención y tratamiento de la infección por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) en la mujer embarazada con especial atención al medio laboral y sanitario. Septiembre 2009 [consultado 18 nov 2009] Disponible en:
<http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/profSanit.htm>
- 21.- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
- 22.- Matheson NJ, Harnden A, Perera R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002744 [consultado 27 nov 2009]. Disponible en:
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002744/frame.html>
- 23.- World Health Organization. Assessing the severity of an influenza pandemic (11 mayo 2009). Global Alert Response (GAR) [consultado 20 ago 2009]. Disponible en:
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html
- 24.-Khazeni N, Bravata DM, Loti JC, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med*. 2009 151(7) [Epub ahead of print] [consultado 19 ago 2009]. Disponible en
<http://www.annals.org/cgi/content/full/0000605-200910060-00143v1>
- 25.- Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. NICE technology appraisal guidance 158. September 2008 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA158Guidance.pdf>
- 26.- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70.
- 27.- Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009;124:170-8.
- 28.- Burch J, Corbett M, Stock Ch, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:537-45.
- 29.- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalisation in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1568-75.
- 30.- Cheng AC, Dwyer DE, Kotsimbos AT, Starr M, Korman TM, BATTERY JP, Jenkins CR, Krause VL, Johnson PD; Australasian Society for Infectious Diseases and the Thoracic Society of Australia and New Zealand. Summary of the Australasian Society for Infectious Diseases and the Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines: treatment and prevention of H1N1 influenza 09 (human swine influenza) with antiviral agents. *Med J Aust*. 2009 Aug 3;191:142-5.

- 31.- de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome Of. human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.*2006;12:1203-7.
- 32.- de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353:2667-72.
- 33.- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-9.
- 34.- Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics.* 2008;122: 805-11.
- 35.- Hernández Merino A, Guerra García F. Neumonía (v.2/2008). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 11/09/2008; consultado el 20/11/2009]. Disponible en http://infodoctor.org/gipi/guia_abe/
- 36.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto durante la pandemia por el Nuevo virus influenza A (H1N1). Septiembre 2009. [consultado 18 nov 2009] Disponible en <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/pdf/neumonia.pdf>
- 37.- Hurt AC, Holien JK, Parker M, Kelso A, Barr IG. Zanamivir-Resistant Influenza Viruses with a Novel Neuraminidase Mutation. *J Virol.* doi:10.1128/JVI.01200-09. [consultado 5 sep 2009]. Disponible en <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/JVI.01200-09v1>
- 38.- World Health Organization. Drug Resistance Expected in H1N1 Pandemic [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909_04.htm
- 39.- Centers for Diseases Control and Prevention. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients --- Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(32):893-6. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0814a1.htm>
- 40.- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC INTERIM GUIDANCE. Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=377
- 41.- Moscona A. Global transmission of Oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med.* 2009; 360:953-6 . [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/reprint/360/10/953.pdf>
- 42.- Centres for Disease Control and Prevention. 2009-2010 Influenza Season Week 45 ending November 14, 2009. Disponible en <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
- 43.- European Centre for Disease Prevention and Control. SURVEILLANCE REPORT. Weekly influenza surveillance overview. 6 November 2009. Disponible en

http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/091106_EISN_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf

44.- Organización Mundial de la Salud. El uso de antiviricos y el riesgo de farmacoresistencia. Gripe por virus (H1N1) 2009 pandémico; nota informativa No. 12. 25 de septiembre de 2009. Disponible en

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/es/index.html

45.- World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Mayo 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en

<http://www.who.int/csr/resources/>

[publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf)

46.- World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 agosto 2009. (H1N9 2009. Nota informativa num.8) [consultado 14 ago 2009]. Disponible en

<http://www.who.int/csr/resources/publications/>

[swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)

47.- Organización Mundial de la Salud. El uso de antiviricos y el riesgo de

farmacoresistencia. Gripe por virus (H1N1) 2009 pandémico; nota informativa n°.12.

[consultado 18 nov 2009] Disponible en

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/es/index.html

48.- Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med. 2001;161: 2116-22. [consultado 5 sep 2009].

Disponible en <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/161/17/2116>

49.-Ministerio de Salud de Argentina. Informe de situación. Influenza pandémica (H1N1) 5-08-2009 [consultado 28 ago 2009]. Disponible en

<http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20>

[PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf)