

## En infecciones de vías respiratorias

**anaferon**

**anaferon**  
infantil



### Previene, Protege y Alivia

**Previene** la aparición de cuadros infecciosos y la gravedad de estos.<sup>2-6</sup>

**Protege** de infecciones por virus de la gripe, parainfluenza y virus sincitial.<sup>2-6</sup>

**Alivia** al reducir la concentración de virus en los tejidos afectados; el periodo para la recuperación es menor.<sup>2-7</sup>

#### Mecanismo de Acción:<sup>1</sup>

- **Disminuye la concentración** de virus en los tejidos afectados.
- **Estimula el sistema** de los interferones endógenos alfa, beta y gamma.
- **Aumenta la producción** de anticuerpos e incrementa la respuesta inmunológica.

### Anaferon se puede indicar y combinar con otras terapias<sup>1</sup>

Caja de cartón conteniendo un blíster con 20 tabletas e instrucciones de uso



Presentación infantil<sup>1</sup>



Presentación para adultos<sup>1</sup>

### Administración oral. Disuélvase lentamente en la boca.

#### Dosis<sup>1</sup>

##### • En procesos infecciosos agudos

Dentro de las primeras dos horas

Administrar 1 tableta cada 1/2 hora (total 5 tabletas)

Durante el resto del día en el que se inició el tratamiento

Administrar 1 tableta a intervalos regulares hasta completar 3 tabletas (8 tabletas en total el primer día)

A partir del segundo día y hasta la curación

Administrar una tableta cada 8 hrs. (durante 5 - 7 días)

##### • Profilaxis (en temporada de epidemia por IRAs)

Durante 1 a 3 meses

1 tableta al día (de preferencia por la noche)



AUTORIZACIÓN COFEPRIS No. 153300202C3363 Reg. No. 001H2014 SSA IV



materia medica

# Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría

Vol. XXIX Núm. 114 octubre-diciembre 2015

ISSN 1405-0749



## Infección de vías respiratorias agudas en población pediátrica

José Luis Arredondo García  
Agustín Méndez Herrera

INDEXADA EN ARTEMISA-CENIDS, EBSCO, REDALYC, LILACS, BIBLIOMEX-LATINDEX, PERIÓDICO Y ANUARIO BIBLIOGRÁFICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, IMBIOMED Y MEDIC LATINA

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, ÓRGANO OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ÓRGANO DIFUSOR DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

# Infección de vías respiratorias agudas en población pediátrica

**José Luis Arredondo García.** ■

Médico Pediatra Infectólogo, Subdirector de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría.

**Agustín Méndez Herrera.** ■

Investigador, Unidad de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.

CORTESÍA



**BIOPHARMEX**  
¡Nuestra empresa es tu salud!®

anaferon

## Resumen

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son un problema muy grave a nivel mundial, ya que son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en infantes. En el año 2012, la OMS estimó una mortalidad mundial de 6.5 millones de menores de cinco años, de los cuales el 17% se debió a este tipo de infecciones. La etiología es predominantemente viral en el 70% de los casos, convirtiéndose, por ende, en necesaria la actualización médica y revisión de bibliografía en cuanto a los métodos diagnósticos y tratamientos modernos que le permitan al clínico actuar oportunamente, evitando así las complicaciones y mortalidad en estos pacientes. Por lo anterior presentamos una revisión acerca de lo más nuevo en cuanto a IRA.

## Abstract

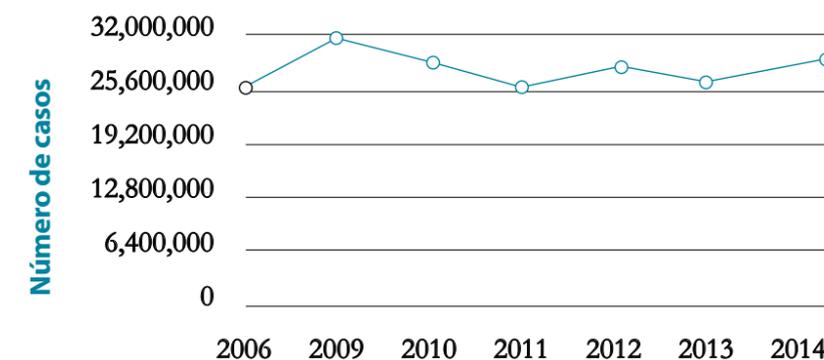
Acute respiratory infections (ARI) are still a major problem worldwide, since they are the leading cause of morbidity and mortality in children. In the year 2012, the WHO esteemed a worldwide mortality of 6.5 million in children under 5 years of age, of which 17% were caused due to these type of infections. Etiology is predominantly viral in the 70% of the cases being, thus, necessary the medical update and review of bibliography concerning to the diagnostic methods and new treatments that allow de physician to act efficiently, and thus avoiding the complications and mortality of these patients. Therefore we present a review about the newest in terms of ARI.

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en infantes.<sup>1,2</sup> En el año 2012 la OMS estimó una mortalidad mundial de 6.5 millones en

menores de cinco años, de las cuales el 17% fueron por IRA.<sup>3</sup> En Estados Unidos se reportan alrededor de 500 millones de casos al año con costos que se estiman, en pérdida de ingresos debido a la enfermedad, de 3,000 millones de dólares al año y una carga económica total de 1,000 millones de dólares por año.<sup>4</sup>

○ Gráfico 1. Casos por año de IRA en México



Formato de: Dirección General de Epidemiología (Sede Web). México: Secretaría de Salud; 2008-2014 (acceso el 10 de septiembre del 2015). Anuarios de Morbilidad. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gon.mx/anuario/html/anuarios.html>

En México las IRA constituyen un problema importante de salud pública y es el principal motivo de ingreso hospitalario en menores de cinco años, con una frecuencia de 13 episodios por cada 100 consultas médicas.<sup>6</sup> De 28.8 mil defunciones infantiles registradas durante 2012, la neumonía y la influenza ocuparon la tercera causa con una tasa de 65.21 por cada 100 mil nacimientos, superadas sólo por ciertas afecciones perinatales y malformaciones congénitas, en primero y segundo lugar, respectivamente.<sup>7</sup>

**Tabla 1.** Principales causas de mortalidad infantil, México, 2010.

| Número | Causa   | Defunciones | Tasa*  | %     |
|--------|---|-------------|--------|-------|
| 1      | Ciertas afecciones perinatales                                    | 14377       | 746.41 | 49.81 |
| 2      | Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas. | 6477        | 336.27 | 22.44 |
| 3      | Neumonía e influenza  | 1256        | 65.21  | 4.35  |
| 4      | Accidentes  | 768         | 39.87  | 2.66  |
| 5      | Enfermedades infecciosas intestinales                             | 586         | 30.42  | 2.03  |
| 6      | IRA, excepto neumonía e influenza                                 | 572         | 29.70  | 1.98  |
| 7      | Septicemia  | 557         | 28.92  | 1.93  |
| 8      | Desnutrición y otras deficiencias nutricionales                   | 424         | 22.01  | 1.47  |
| 9      | Enfermedades cardíacas  | 409         | 21.23  | 1.42  |
| 10     | Enfermedades esofágicas   | 146         | 7.58   | 0.51  |

Modificado de: Fernández-Cantón S, Gutiérrez-Trujillo G, Víguria-Urbe R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. Bol Med Hosp Infantil Méx 2012; 69(2): 144-48

\*Tasa calculada 1/100 000 nacimientos.

## Definición

Se define como IRA al conjunto de enfermedades transmisibles del aparato respiratorio que incluyen desde el resfriado común hasta la neumonía, pasando por la otitis, amigdalitis, sinusitis, bronquitis aguda, laringotraqueítis (CRUP), bronquiolitis y laringitis, las cuales tienen evolución menor a 15 días y presentan síntomas respiratorios como escurrecimiento nasal, tos, dificultad respiratoria y que se acompañan o no de fiebre.<sup>6,8</sup>

## Factores de riesgo

En fechas recientes, un estudio chileno reveló que el 60% de los niños fallecidos por neumonía lo hacen en su domicilio, el 92% de estos niños eran menores de seis meses y más del 60% menor de tres meses. En sólo un tercio de ellos la madre consultó oportu-

amente, en otro tercio, cinco días antes (por una IRA) y no vuelve a consultar. En el tercio restante la madre nunca consultó, por lo que uno de los principales factores de riesgo para IRA grave y mortalidad por IRA son los factores socio-demográficos relacionados directamente con la madre. Dentro de los factores de riesgo para presentar IRA se encuentran las malformaciones congénitas, tabaquismo materno, hospitalización previa, desnutrición, baja escolaridad materna, bajo peso al nacer, lactancia materna ineficiente, madre adolescente y síndrome bronquial obstructivo recurrente (SBOR).<sup>9,10</sup>

El término *niño enfermo* (NE) define un grupo de niños distinguidos por una alta incidencia (comparados con niños de su edad) de IRA. Las infecciones respiratorias repetidas dañan las funciones de varios sistemas y llevan a la posterior supresión del sistema inmune, lo que por ende condiciona IRA, por lo tanto se forma un círculo vicioso. Los NE constituyen alrededor del 20% de la población infantil.<sup>11</sup>

**Tabla 2.** Puntaje de riesgo para morir por neumonía.

| Factor de riesgo               | RR    | Log RR | Puntaje |
|--------------------------------|-------|--------|---------|
| Malformación congénita         | 255.7 | 2.30   | 11      |
| Tabaquismo materno             | 16.4  | 1.21   | 6       |
| Hospitalización anterior       | 14.7  | 1.17   | 6       |
| Desnutrición                   | 12.0  | 1.08   | 5       |
| Baja escolaridad               | 8.3   | 0.68   | 4       |
| Bajo de peso al nacer          | 4.2   | 0.62   | 3       |
| Lactancia materna insuficiente | 4.1   | 0.61   | 3       |
| Madre adolescente              | 3.2   | 0.50   | 2       |
| SBOR                           | 3.1   | 0.49   | 2       |

Tomado de: Girardi G: The Chilean National Program for Acute Respiratory Infections and Bronchial Obstructive Syndrome. Cuad Méd Soc (Chile) 2011, 51(4): pp. 225-33

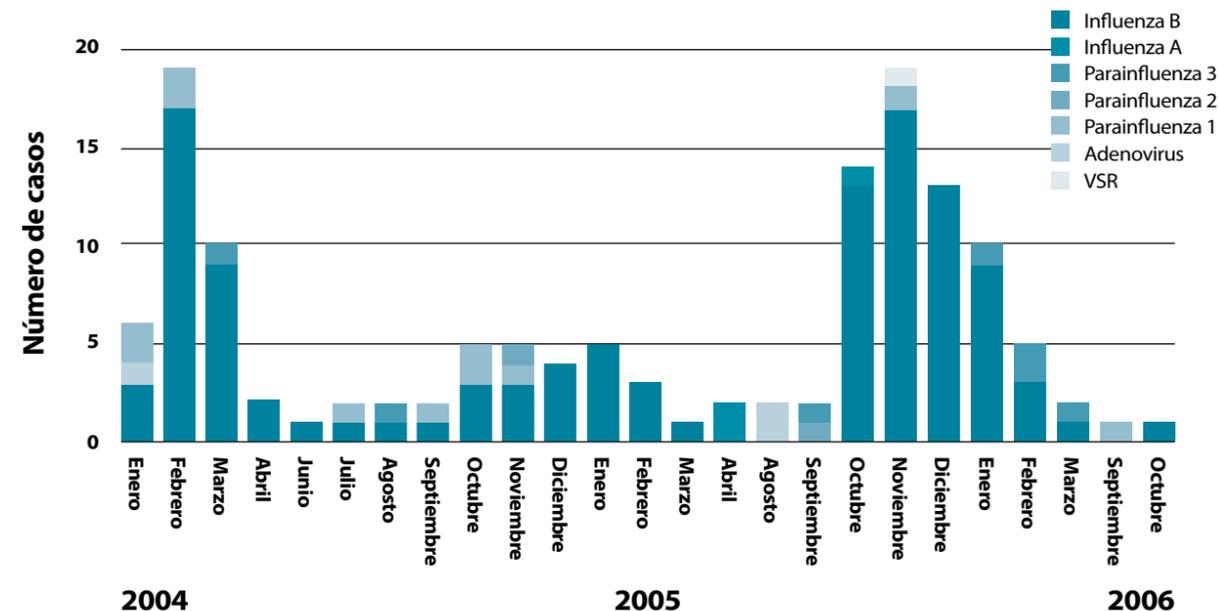
RR: Riesgo relativo. Log RR: logaritmo en base de 10 de RR. Puntaje = log RR / 0.2

## Etiología

Los virus respiratorios son la causa principal de IRA en pediatría, ya que hasta el 70% de éstas son de etiología viral.<sup>12,13</sup> En algunos informes internacionales los rinovirus son los virus más

**Figura 1.** Distribución de casos por aislamiento viral, mes y año en pacientes con IRA que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez. Enero 2004 - octubre 2006

Tomado de: Wong-Chew RM: Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. Salud Pública de México (2010). Vol. 52, no. 6, pp. 528-32



comunes del tracto respiratorio, sobre todo en los niños más grandes, causando dos tercios de los resfriados y exacerbaciones asmáticas, seguido de cerca por el virus sincicial respiratorio (VSR) y el virus de la influenza tipo A.<sup>1,14</sup> En México, similar a algunos otros informes internacionales, el virus más frecuentemente detectado fue el VSR en un 36%, en segundo lugar el parainfluenza en 14%, seguidos de los virus de la influenza A y B.<sup>12,13</sup> En otras series además son reportados como frecuentes el grupo de adenovirus humano, metapneumovirus (HMPV), bocavirus humano (hBoV) y coronavirus.<sup>4,15</sup> Aunque las bacterias son los principales patógenos envueltos en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en términos generales, las infecciones virales son más comunes en las poblaciones pediátricas y geriátricas.<sup>16</sup>

Dentro de las bacterias más frecuentes se encuentran *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.<sup>17</sup> Durante la pandemia de influenza en 2009, *S. pyogenes* ha resurgido como una causa importante de sobreinfección bacteriana con altas tasas de letalidad en Inglaterra, Francia y Estados Unidos.<sup>18</sup> Las coinfecciones virales son comunes sobre todo en la patología infecciosa del tracto respiratorio inferior (TRI), las más frecuentes son VSR y bocavirus (24.3%), VSR y metapneumovirus (21.9%) y VSR e influenza tipo B (19.5%).<sup>12</sup> Dentro de la NAC e infecciones de TRI de etiología bacteriana las causas más frecuentes en niños son *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, aunque en una gran parte del mundo *H. influenzae* y *S. aureus* permanecen como importantes causas de NAC e infecciones del TRI. Aunque las coinfecciones virus-bacteria varían según el grupo etario y zona geográfica,

las asociaciones más frecuentes fueron VSR - *S. pneumoniae* y rinovirus - *Mycoplasma*, aunque todas las combinaciones de patógenos respiratorios se han observado.<sup>18</sup>

## Etiopatogenia

Los virus responsables de las IRA se diseminan a través de aerosoles de pequeñas o grandes partículas o mediante contacto directo. Los virus respiratorios han desarrollado distintos mecanismos para evitar las defensas del huésped. Las infecciones por rinovirus y adenovirus hacen que se desarrolle inmunidad específica de serotipo. Se pueden producir infecciones repetidas por estos patógenos porque existe un gran número de serotipos. Además, los virus de influenza tienen la capacidad de modificar sus antígenos de superficie, comportándose igual que si existieran múltiples serotipos. El VSR y parainfluenza tienen un número pequeño de serotipos distintos pero pueden producir reinfecciones porque no determinan inmunidad protectora tras una infección.<sup>19</sup> Hay diversas maneras en que los virus respiratorios provocan sobreinfección bacteriana, primero debido al tropismo de estos virus por las células epiteliales, inducen alteraciones estructurales en el epitelio respiratorio reduciendo su función ciliar y facilitando el paso de bacterias al TRI. Además, estos virus inducen la muerte de células epiteliales, comprometiendo la función de barrera y promoviendo la adhesión bacteriana. Los virus también tienen múltiples efectos en las células inmunes: se ha demostrado que el VSR y el virus de la influenza inhiben la quimiotaxis y función, fagocitosis y actividad bactericida de los neutrófilos, monocitos y macrófagos.<sup>18</sup>

**Tabla 3. Modificación de Mc Isaac de los criterios de Centor para una población de adultos y niños mayores de 3 años.**

| Criterio                          | Puntuación |
|-----------------------------------|------------|
| Fiebre >38 gc                     | 1          |
| Ausencia de tos                   | 1          |
| Adenopatías cervicales anteriores | 1          |
| Exudado amigdalár                 | 1          |
| Edad: <15 años                    | 1          |
| -15 a 45 años                     | 0          |
| ->45 años                         | -1         |

Tomado de: Estébanez RV: Dolor de garganta ¿tiene amigdalitis bacteriana? AMF 2013; 9(8): 457-460

### Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de las IRA es muy variado y depende tanto de si se trata de una infección del tracto respiratorio superior (TRS) o del TRI, así como del patógeno implicado, contacto previo, edad y estado inmune del huésped.<sup>20</sup>

#### Resfriado común:

De etiología viral, el espectro clínico comprende rinorrea u obstrucción nasal, estornudos, odinofagia, tos no productiva y congestión conjuntival. Puede haber síntomas sistémicos como fiebre (siempre de bajo grado), mialgias, cefaleas, tos seca y afonía.<sup>20</sup>

#### Faringitis y amigdalitis:

La faringitis viral produce un cuadro clínico similar a la faringitis bacteriana pero menos grave con hiperemia faríngea, odinofagia, en algunos casos inclusive con exudado purulento pero siempre con manifestaciones virales como tos no productiva, rinorrea u obstrucción nasal. La fiebre faringoconjuntival es producida por adenovirus, el cuadro es más grave que el de un resfriado común, se acompaña de malestar general, mialgias, cefalea, escalofríos, mareo, fiebre alta, odinofagia y exudado purulento. Una característica distintiva es la conjuntivitis bilateral que afecta a un tercio de los casos. Respecto a la faringitis bacteriana, causada principalmente por *S. pyogenes*, el cuadro más característico está dado por instalación abrupta de la odinofagia, acompañada de fiebre, cefalea y malestar general. Existe hiperplasia, exudado amigdalino purulen-

to y adenomegalias cervicales dolorosas. Los criterios de Centor modificados han sido de utilidad en el diagnóstico de la posible etiología estreptocócica al evitar el uso indiscriminado de antibióticos en faringoamigdalitis de etiología viral, con una posibilidad de 2% con cero criterios hasta más del 53% con cuatro criterios para amigdalitis bacteriana.<sup>20,21</sup>

#### Laringotraqueítis aguda (CRUP):

De etiología viral, el principal causante es el virus parainfluenza tipo 1. Su cuadro clínico comienza con afección del TRS, para propagarse posteriormente hacia las vías inferiores. Los signos clásicos son estridor, disfonía y tos perruna.<sup>20</sup>

#### Epiglotitis:

De instauración brusca, se presenta con odinofagia, fiebre elevada, disfagia y dificultad respiratoria por obstrucción de la vía aérea, que domina el cuadro, además cursa con estridor. *H. influenzae* de tipo b es la etiología principal de este padecimiento.<sup>20</sup>

#### Otitis media aguda:

Causada por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en más del 90% de los casos, *Moraxella catarrhalis* también ha sido implicado. Se presenta con otalgia, hipoacusia, fiebre, anorexia, vómitos, diarrea y otorrea (cuando ocurre perforación de la membrana timpánica).<sup>20</sup>

**Tabla 4. Distribución de diagnósticos y características clínicas en pacientes con detección positiva para virus respiratorios en el HIM Federico Gómez. Enero 2004 - octubre 2006.**

| Diagnóstico clínico | %  |
|---------------------|----|
| Neumonía            | 54 |
| Bronquiolitis       | 15 |
| IRA altas           | 12 |
| Otro diagnóstico    | 19 |

Tomado de: Wong-Chew RM: Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. Salud Pública de México (2010). Vol. 52, no. 6, pp. 528-32

#### Sinusitis aguda:

Los síntomas más frecuentes son los de un resfriado común que se prolonga por más de 10 días, puede acompañarse de fiebre, cefalea frontal, dolor a nivel de los senos paranasales, odinofagia y halitosis.<sup>20</sup>

**Tabla 4. Distribución de diagnósticos y características clínicas en pacientes con detección positiva para virus respiratorios en el HIM Federico Gómez. Enero 2004 - octubre 2006.**

| Signos y síntomas       | %  |
|-------------------------|----|
| Fiebre                  | 90 |
| Tos                     | 89 |
| Dificultad respiratoria | 88 |
| Rinorrea                | 86 |
| Vómito                  | 55 |
| Hiporexia               | 56 |
| Náusea                  | 29 |
| Astenia                 | 12 |

Tomado de: Wong-Chew RM: Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. Salud Pública de México (2010). Vol. 52, no. 6, pp. 528-32

#### Bronquitis aguda:

De etiología viral, se presenta con tos inicialmente seca, luego productiva con expectoración mucosa que con los días se hace mucopurulenta, puede haber roncus, estertores secos o silbantes y ausencia de condensación pulmonar.<sup>20</sup>

#### Bronquiolitis:

El VSR es el principal causante, al inicio del cuadro clínico hay tos, rinitis serosa, es común la fiebre, en dos a tres días aparece polipnea, irritabilidad, somnolencia, tos silbante, emetizante, cianótico, aleteo nasal y quejido inspiratorio (obstrucción). A la auscultación se encuentran sibilancias.<sup>20</sup>

#### Neumonía aguda:

Se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, tos seca inicial que se hace productiva con expectoración mucopurulenta o herrumbrosa. Se puede acompañar de dolor en punta de costado, aleteo nasal, síntomas de dificultad respiratoria, taquipnea, tiraje y signos de condensación parenquimatosa.<sup>20</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio es importante en el tratamiento de la infección de vías respiratorias. El diagnóstico preciso y rápido permite el suministro oportuno de terapia antiviral, la complementación de estrategias de control y evita la terapia antibiótica innecesaria. Sin embargo, el diagnóstico por un médico es difícil debido a la gran variedad de virus respiratorios que producen síntomas similares. Existen varias pruebas con

distinta sensibilidad, especificidad, costo y disponibilidad.<sup>21</sup> El cultivo viral ha sido la principal técnica para detectar virus durante muchos años, sin embargo tarda de 10 a 14 días para obtenerse un resultado, lo que retrasa la terapia adecuada en el caso de infecciones virales. El diagnóstico serológico usando técnicas como hemaglutinación, inmunoensayo enzimático, fijación del complemento y pruebas de neutralización se utiliza para medir los anticuerpos producidos por el huésped. El título de anticuerpos alcanza su pico dentro de 14 días de aparecida la enfermedad aproximadamente. La prueba de anticuerpos de fluorescencia directa confiere un resultado barato y rápido, entre dos y cuatro horas, con una sensibilidad y especificidad moderada, del 70-100% y del 80-100% respectivamente. Los métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el desarrollo de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) han surgido y son aceptados como el estándar de oro para el diagnóstico de estas infecciones, sin embargo este tipo de pruebas son más caras y no están al alcance de todos los centros de salud.<sup>22,23</sup>

Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) se basan en inmunoensayos enzimáticos o reacciones inmunocromáticas, fáciles de usar, cuestan menos y proporcionan resultados en 15 a 30 minutos. Veritor® ha demostrado ser, en diversos ensayos clínicos, la prueba más rápida, con mayor sensibilidad (93.8%) y especificidad, comparándola con la RT-PCR y proporcionando los resultados más rápidos en 18.08 minutos aproximadamente.<sup>24</sup>

El diagnóstico para bacterias generalmente se establece mediante la observación de éstas en tinción de Gram o cultivo bacteriano en sangre, esputo o líquido pleural, entre otros. Aunque muy específico, el cultivo es conocido por ser insensible con rendimientos diagnósticos reportados de 57%. La PCR en esputo ha tenido bastante sensibilidad pero poca especificidad.<sup>25</sup>

### Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de las IRA de origen viral va dirigido actualmente a los síntomas que éstas causan, ya que no existen terapias antivirales eficaces que prevengan o traten las IRA de esta etiología, y las que existen son específicas para un determinado patógeno. Se tienen que iniciar en las primeras 48 horas de haber comenzado el cuadro para reducir eficazmente el periodo de la enfermedad, además de la resistencia a estos antivirales en los serotipos emergentes. Hay dos clases mayores de antivirales disponibles para tratar y prevenir la influenza, los inhibidores M2 y los inhibidores de la neuraminidasa. Los Inhibidores M2 son baratos, pero sólo actúan en contra de los virus de la influenza A y la resistencia aumenta rápidamente. Los virus actuales de influenza AH3N2 y el pandémico AH1N1 ya son resistentes a los inhibidores M2 así como muchos virus H5N1. En cuanto a los inhibidores de la neuraminidasa, como oseltamivir y zanamivir tienen efectos pequeños, no específicos en reducir el tiempo de alivio de los síntomas de influenza. Usar cualquiera de estos medicamentos como

profilaxis reduce el riesgo de desarrollar influenza; sin embargo, el uso de oseltamivir incrementa el riesgo de efectos adversos, como náusea, vómito, efectos psiquiátricos y renales. La menor biodisponibilidad explica la menor toxicidad de zanamivir comparada con oseltamivir. Últimamente ha habido reportes de serotipos resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, en específico de oseltamivir, en algunas regiones, las mutaciones de los virus confiriéndoles resistencia son transmisibles, sin embargo hasta el momento no se ha reportado resistencia al tratamiento con zanamivir en pacientes inmunocompetentes.<sup>26,27</sup> Ribavirina está aprobada para el tratamiento y prevención de infecciones por el VSR, pero no tiene utilidad para el resfriado común.<sup>19</sup>

En cuanto al tratamiento sintomático para la fiebre y el dolor de garganta se encuentra aceptado el tratamiento con antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos, como paracetamol e ibuprofeno, no se debe administrar aspirina a los niños con infección respiratoria por el riesgo de síndrome de Reye. Para la obstrucción nasal se han utilizado fármacos de tipo adrenérgico, como fenilefrina y oximetazolina, sin embargo se debe evitar su uso prolongado para evitar la aparición de rinitis medicamentosa. Los antihistamínicos de primera generación reducen la rinorrea en 25 a 30%. Parece que su efecto sobre este síntoma se debe a su acción anticolinérgica más que a su efecto antihistamínico, por lo que los de segunda generación o no sedantes carecen de este efecto. La rinorrea también se puede tratar con bromuro de ipratropio tópico, sin embargo produce irritación nasal y epistaxis como complicaciones más frecuentes. En general no es necesario suprimir la tos en el caso de infecciones del TRS ya que es común que produzca irritación de las vías respiratorias por goteo posnasal. En estos casos podría ser útil el uso de algún antihistamínico, en otros pacientes la tos puede ser debida a una enfermedad reactiva de la vía respiratoria inducida por el virus y se puede tratar con corticoides inhalados. Los expectorantes como guaifenesina no son antitusígenos eficaces. La tos productiva es un fenómeno protector de la vía aérea y parte de las defensas naturales del huésped, por lo que no debe suprimirse. Pueden ser útiles algunos mucolíticos como el ambroxol. En un estudio reciente se demostró una eficacia similar del extracto herbolario de *Echinacea purpurea* a oseltamivir en cuanto a días de recuperación en pacientes diagnosticados clínica y virológicamente con influenza; sin embargo, parte del efecto obtenido con *Echinacea* parece ser debido a ciertas propiedades antiinflamatorias ya que se ha demostrado que inhibe las vías de producción de algunas citocinas. No hay evidencia significativa del uso de vitamina C, zinc y otros compuestos como *Echinacea* en la prevención y tratamiento de IRA como para recomendar su uso.<sup>19, 28-32</sup> En un metanálisis comparativo de inmunostimulantes pediátricos de extractos bacterianos se encontró que sólo el OM-85 (Broncho-Vaxom®) demostró efectos significativos en la prevención de infecciones agudas en niños.<sup>33</sup>

En fechas recientes ha surgido interés por el uso de dosis bajas de anticuerpos a interferón-Y (Anaferón®) para el tratamiento y profilaxis de infecciones respiratorias. La eficacia de este fármaco en la prevención de infecciones virales y bacterianas se debe a que esta preparación actúa aumentando los niveles de interferón estimulado por mitógenos, incrementando así la inmunidad innata, la cual es inespecífica, mejorando la

capacidad del organismo para desarrollar una respuesta inmune temprana y adecuada. El sistema de interferón es el principal implicado en la inmunidad frente a virus, el efecto de su acción está condicionado a la supresión de la replicación de los virus que contienen ARN y ADN por medio de la inhibición de la transcripción y traslación de matrices virales y la activación de la ribonucleasa específica intracelular. Además los interferones regulan los procesos de oxidación peroxidante de los lípidos sobre las membranas celulares, refuerzan la citotoxicidad de los linfocitos sensibilizados e incrementan la producción de anticuerpos así aumentando la opsonización, fagocitosis y lisis de las células infectadas por macrófagos. También mejoran la actividad de las células *natural killer*, linfocitos CD8, CD4 y CD16. En la actualidad son conocidos diferentes tipos de interferones que se diferencian en sus propiedades y lugar de producción: el interferón  $-\alpha$  es producido por los macrófagos y leucocitos, el interferón  $-\beta$  por los fibroblastos y las células epiteliales, pero el interferón  $-\gamma$  por los linfocitos T activados. El interferón  $-\alpha$  y el interferón  $-\beta$  poseen una actividad antivírica más fuerte, el interferón  $-\gamma$  es un potente inmunoestimulador y el inductor de la defensa no específica del organismo. En cuatro estudios revisados el uso de interferón  $-\gamma$  utilizado como profilaxis redujo el número de IRA tanto en niños sanos como en NE comparados con los que recibieron placebo. Utilizado como tratamiento disminuyó el uso de antibioterapia, los días de desaparición de síntomas, disminuyendo también la detección de antígenos virales y bacterianos en la vía aérea, además de aumentar los niveles de interferón e IgA tanto en niños sanos como en los NE, así como el conteo de CD4 y CD8. En los pacientes que presentaron IRA las complicaciones de éstas fueron mucho más frecuentes en los niños que se les dio placebo que en aquellos que fueron tratados con interferón  $-\gamma$ , además en éstos no se presentó síndrome diarreico por rotavirus ni por adenovirus durante todo el seguimiento, los cuales si se presentaron en el grupo control. Si los medicamentos químicos son principalmente el remedio para la terapia etiológica, los interferones y sus inductores poseen un efecto combinado (etiológico e inmunomodulador). Éstos están privados de las desventajas de los medicamentos químicos en cuanto al estrecho espectro de acción, a veces dentro de los límites de una cepa del virus; y la formación de la resistencia. El espectro de actividad antivírica de los medicamentos de interferón es amplio: la gripe y otras IRA, las infecciones herpéticas, la parotiditis, la infección citomegalovírica y la hepatitis, entre otros.<sup>11, 34-38</sup>

## Conclusiones

Las IRA continúan siendo un problema importante de salud pública con una elevada tasa de mortalidad anual, implicando altos costos para el sistema de salud. La etiología de las IRA es predominantemente viral, por lo cual es imprescindible contar con adecuados métodos de diagnóstico y tratamiento para actuar oportunamente y evitar las complicaciones, coinfección y mortalidad en estos pacientes. Los métodos de inmunofluorescencia directa son rápidos y baratos, sin embargo no cuentan con la mejor sensibilidad ni especificidad diagnóstica, por lo cual aumenta el interés

en las PDR como Veritor®, que provee un resultado en pocos minutos con una sensibilidad y especificidad cercana a la RT-PCR.<sup>33,34</sup> En cuanto al tratamiento de estas infecciones principalmente es sintomático, no hay evidencia contundente que recomiende el uso de vitamina C, zinc o *Echinacea*.<sup>19</sup> En cuanto a los inhibidores de la M2, como amantadina, cada vez se encuentran más en desuso debido al creciente aumento de serotipos resistentes. Los inhibidores de la neuraminidasa proveen poco efecto sobre la duración e intensidad de los síntomas y para que sea así hay que iniciar su uso en las primeras 48 horas del cuadro clínico.<sup>26, 27</sup> De los inmunomoduladores a base de extractos bacterianos sólo el Broncho-Vaxom® ha demostrado eficacia en la prevención de IRA.<sup>33</sup> El uso de interferón-Y

se está perfilando como una terapia prometedora, tanto como profilaxis como tratamiento de diversos tipos de enfermedades infecciosas como IRA y, en algunos casos, de síndromes diarreicos de etiología viral con buenos resultados en cuanto a la prevención como a la disminución del periodo sintomático de estas enfermedades, ya que posee no sólo propiedades antivirales, sino también inmunomoduladoras. La carencia de efectos adversos, el descenso de la enfermedad respiratoria y el alivio en el transcurso de los síntomas clínicos de las IRA bajo tratamiento con Anaferón® es el fundamento para su inclusión en el programa profiláctico y de rehabilitación de los niños que se enferman a menudo de IRA.<sup>11, 34-38</sup>

## Bibliografía

1. Mercier M. H. Kusel, MBBS, PhD, et al. Role of Respiratory Viruses in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Illness in the First Year of Life. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 680-686
2. Feigin R, Cherry J. Textbook of pediatric infectious diseases. 5a edición. Philadelphia: WB Saunders, 2005;vol. 1:137-270
3. WHO, World Health Statistics 2014. {monografía en internet}. Geneva: World Health Organization, 2014. [consultado 2015, septiembre 2]. Disponible en: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2014/en](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en)
4. Berry M., Gamielien J. and Fielding B: Identification of New respiratory viruses in the new millennium.s.l. *Viruses* 2015, Vol. 7.
5. Dirección General de Epidemiología [Sede Web]. México: Secretaría de Salud; 2008-20014 [acceso el 10 de septiembre del 2015]. Anuarios de Morbilidad. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios/html>
6. Ferreira-Guerrero Elizabeth, Báez-Saldaña Renata, Trejo-Valdivia Belem, Ferreyra-Reyes Leticia, Delgado-Sánchez Guadalupe, Chilián-Herrera Olivia Lingdao y cols. Infecciones respiratorias agudas en niños y signos de alarma identificados por padres y cuidadores en México. *Salud pública Méx* [Internet]. 2013 [consultado 2015 Sep 03]; 55(Suppl 2): S307-S313. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342013000800030&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800030&lng=en).
7. Fernández-Cantón S, Gutiérrez-Trujillo G, Viguria-Urbe R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69 (2): 144-148
8. Muñoz-Cortés G y cols. Enfermedad tipo influenza. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51(4):444-9
9. Girardi-Briere G: The Chilean National Program for Acute Respiratory Infections and Bronchial Obstructive Syndrome. *Cuad Med Soc (Chile)* 2011;51 (4): 225-233
10. Priero-Herrera ME y cols. Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000;16(2):160-4
11. Erman ES, Osidak LV, Sukhovetskaya VF, Drinevskii VP: Efficiency of interferon inductor Anaferon (pediatric formulation) in prophylaxis of acute respiratory infections in sickly children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;148(1):18-21.
12. Martínez P, Cordero J, Valverde C, y cols. Co-infección viral respiratoria en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda y su impacto en la gravedad clínica. *Rev Chil Infect* 2012;29(2):169-174
13. Wong-Chew RM, Farfán-Quiroz R, Sánchez-Huerta JL y cols. Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. *Salud Pública de México* 2010;52(6):528-32
14. Sanchén-Casas A, Acosta-Herrera B, Piñón-Ramos A, Cordero-Rodríguez M. Aislamientos virales en niños y adultos con infecciones respiratorias agudas. *MEDISAN* 2014;18(8):1124
15. Hustedt JW1, Vázquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med* 2010;83:193-200
16. Galván JM, Raías O, Aspa J. Review of non-bacterial infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2015 May 6. pii: S0300-2896(15)00107-6. doi: 10.1016/j.arbres.2015.02.015

## Bibliografía

17. Radin JM, Hawksworth AW, Kammerer PE, et al. Epidemiology of Pathogen-Specific Respiratory Infections among Three US Populations. *PLoS ONE* 2014;9(12): e114871. doi:10.1371/journal.pone.0114871
18. Deng JC: Viral-bacterial interactions - therapeutic implications. *Influenza Other Respir Viruses* 2013 November; 7(0 3): doi:10.1111/irv.12174
19. Turner RB, Hayden GF: Resfriado común. En: Kliegman R, Behrman RE, Jensen HB, Stanton BE. Nelson Tratado de Pediatría. 18a edición. España: Elsevier; 2009. Vol II, pp. 1747-1749
20. Macedo M, Mateos S. Infecciones respiratorias. *Temas de bacteriología y virología médica* 2008;pp 137-161
21. Estébanez RV: Dolor de garganta ¿tiene amigdalitis bacteriana? *AMF* 2013;9(8):457-460
22. Dwyer DE1, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 2006;185:S48-S53
23. Kim DK, Poudel B: Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med J* 2013;54:560-566.
24. Dunn J, Obuckwe J, Baun T, Rogers J, Patel T, Snow L. Prompt detection of influenza A and B viruses using the BD Veritor™ System Flu A+B, Quidel® Sofia® Influenza A+B FIA, and Alere BinaxNOW® Influenza A&B compared to real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:10-13
25. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):264-301.
26. McKimm-Breschkin JL: Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(1):25-36
27. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10;4:CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
28. Eccles R. Efficacy and safety of over the counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006;31:309-319
29. Hampton T: New Guidelines Released for managing cough. *JAMA* 2006;295(7):246-47
30. Malerba M, Ragnoli B: Ambroxol en el Siglo 21: actualización clínica y farmacológica. *Drug Metab Toxicol* 2008;4(8):1119-29
31. Raus K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an Echinacea-Based Hot Drink versus Oseltamivir in influenza treatment: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Current Therapeutic Research* 2015;77:66-72.
32. Fast DJ, Balles JA, Scholten JD, Mulder T, Rana J. Echinacea purpurea root extract inhibits TNF release in response to Pam3Csk4 in a phosphatidylinositol-3-kinase dependent manner. *Cell Immunol* 2015 Jul 13 [Epub ahead of print]
33. Torre GC, Pacheco RA, Escalante DAJ, Río NBE. Metaanálisis comparativo de los inmunostimulantes utilizados en pediatría en México. *Revista Alergia México* 2005;52(1):25-38
34. Tarasov SA, Kachanova MV, Zhavbert ES, Dugina YL, et al. Application of ultralow doses of antibodies to interferón-Y in complex therapy of bacterial infections and prophylaxis of bacterial complications. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;148(1):43-44
35. Obratsova EV, Osidak LV, Golovacheva EG, et al. Interferon status in children during acute respiratory infections. Therapy with interferon. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;148(1):22-26
36. Kudin MV, Tarasov SA, Kachanova MV, et al. Anaferon (pediatric formulation) in prophylactics of acute respiratory viral infection in children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;148(1):27-30
37. Silin DS, Lyubomska OV, Ershov FI, et al. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Curr Pharm Des* 2009;15(11):1238-47
38. Tazulakhova EB, Parshina OV, Guseva TS, Ershov FI. Russian experience in screening, analysis and clinical application of novel interferon inducers. *J Interferon Cytokine* 2001;21(2): 65-73

## INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA ANAFERON & ANAFERON INFANTIL

1. DENOMINACION DISTINTIVA:  
ANAFERON

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA  
Anticuerpo afinopurificado IFN gamma humano

3. FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS  
FORMULA:

|  | ANAFERON  | ANAFERON INFANTIL |
|--|-----------|-------------------|
| Ingrediente activo<br>Cada tableta contiene:   |           |                   |
| Anticuerpo afinopurificado al IFN gamma humano | 12C       | 12C               |
| Anticuerpo afinopurificado al IFN gamma humano | 30C       | 30C               |
| Anticuerpo afinopurificado al IFN gamma humano | 200C      | 50C               |
| Excipientes cbp                                | 1 Tableta | 1 Tableta         |

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La profiláctica y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas víricas (entre ellas la gripe) Parainfluenza y el virus respiratorio sincitial

5. PATOGENESIS

Junto a su uso profiláctico y terapéutico el medicamento ejerce una acción inmunomoduladora y antivírica. Clínica y experimentalmente se ha establecido su eficacia en relación con el virus de la gripe parainfluenzae, el virus respiratorio sincitial. El medicamento disminuye la concentración de virus en los tejidos afectados, influye en el sistema de los interferones endógenos y las citocinas conjugadas con ellos, induce la formación de interferones endógenos "tempranos" (IFN $\alpha$ / $\beta$ ) e interferón gamma (IFN $\gamma$ ).

Estimula la respuesta inmunológica humoral y celular. Aumenta la producción de anticuerpos (incluyendo la IgA secretora), activa la función de los Linfocitos T efectores y T cooperadores (Th), normaliza su correlación. Aumenta la reserva funcional de Th y otras células que participan en la respuesta inmunológica. Es inductor de la respuesta inmunológica de tipo Th1 y Th2 combinado: aumenta la producción de citocinas Th1 (IFN $\gamma$ , IL-2) y Th2 (IL-4, 10), normaliza (modula) el balance de la actividad Th1/Th2. Aumenta la actividad funcional de los fagocitos y las células asesinas naturales (células NK). Posee propiedades antimutagénicas.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, niños menores de 1 año.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Este medicamento contiene lactosa, por ello no se recomienda en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa o con insuficiencia de lactasa congénita.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En Embarazo y lactancia, consulte a su médico.

No se ha estudiado la seguridad del uso de Anaferon y Anaferon Infantil en mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia. En los estudios del medicamento en los animales, no se detectaron efectos tóxicos en el periodo de desarrollo embrionario y postnatal junto a su uso en gestantes. De ser necesario el uso del medicamento hay que calcular la relación riesgo/beneficio.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

No se han detectado efectos adversos al usar el medicamento según las indicaciones y en las dosis indicadas. Es posible la aparición de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS Y DE OTRO GÉNERO

Hasta el momento no se han detectado casos de interferencia con otros medicamentos.

De ser necesario, el medicamento puede combinarse con otros medicamentos antivíricos, antibacterianos y sintomáticos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

A la fecha no se han reportado.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Con base en estudios realizados, donde se administró una dosis vía intragástrica a un grupo Anaferon y a otro Anaferon infantil (dosis de 0,5mL/20g) y de curso (en dosis de 0,2 mL/20g x 5 veces) no se observó cambio en el nivel de células dañadas en la médula de los ratones de la línea Balb/c.

Así mismo, el medicamento homeopático en cuestión se administró en una concentración de 500  $\mu$ L/ 2 mL de medio de cultivo en las manchas de mosaico del ala de la drosophila, lo cual demuestra que el medicamento no posee toxicidad genética y por el contrario reduce el nivel espontáneo de mutaciones y recombinaciones en las moscas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral Disuélvase lentamente en la boca.

Posología

Administración oral. Colocar 1 tableta en la boca hasta completa disolución. (No durante las comidas)

Niños mayores de 1 año: En la indicación del medicamento a los niños de temprana edad (desde 1 año hasta 3 años) se recomienda disolver la tableta en una pequeña cantidad (1 cucharada) de agua hervida a temperatura ambiente.

IRAV, gripe, CURATIVO

Posología

Hay que comenzar el tratamiento lo antes posible – junto a la aparición de los primeros síntomas de la infección vírica aguda bajo el siguiente esquema:

En las primeras 2 horas, el medicamento se emplea cada 30 minutos.

Durante el primer día, se realizan 3 administraciones más con un intervalo regular de tiempo.

A partir del segundo día y en adelante, se administra 1 tableta 3 veces al día hasta completa curación.

Al no haber mejoría de las infecciones respiratorias víricas agudas y la gripe, al tercer día de tratamiento con el medicamento, Consulte a su médico.

PREVENTIVO

En la temporada epidémica se emplea el medicamento 1 vez al día durante 1 a 3 meses como profiláctico.

Profilaxis de los estados inmunodeficientes, en la terapia compleja de las infecciones bacterianas: administrar 1 tableta al día.

De ser necesario, el medicamento se puede combinar con otros medicamentos antivíricos y sintomáticos.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO SOBRE LA DOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL.

Sobredosis

Hasta el momento no se han registrado casos de sobredosis.

En caso de sobredosis son posibles los fenómenos dispépticos condicionados a los excipientes que componen el medicamento.

15. PRESENTACION

Caja de cartón con 20 tabletas, e instructivo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25° C. Consérvese en un lugar seco y protegido de la luz.

Conservar en el envase original

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Manténgase fuera del alcance de los niños

No se consuma si el empaque presenta signos de violación

No se consuma después de la fecha de caducidad.

Léase Instructivo Anexo

No se administre a menores de 1 año.

18. NOMBRE Y DIRECCION DEL LABORATORIO

Hecho en Rusia por:

OOO NPF Materia Medica Holding

454139, ciudad Chelyabinsk, calle Buguruslanskaya, edificio 54, Rusia

Bajo licencia de:

OOO "NPF "Materia Medica Holding"

9bdil,3rd Samotyochny per., Moscow, 127473, Rusia

Importado y distribuido por:

BIOPHARMEX, S.A. DE C.V.

Av. Ceylán N° 959 B15 bis

Col. Industrial Vallejo.

CP. 02300, Del. Azcapotzalco, D.F. Mexico

19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 001H2014 SSA IV