

## **Gripe A H1N1, sugerencias 2011.**

### **Comité de Infectología Crítica (CIC)**

El 10 de agosto del 2010, se anunció el período pospandémico de la gripe A H1N1. De acuerdo con la experiencia adquirida durante las pandemias anteriores, se espera que el virus H1N1 continúe en circulación como un virus estacional durante algunos años más. Aunque el nivel de preocupación ha disminuido, las autoridades sanitarias consideran que la vigilancia sigue siendo importante. Esto es así porque:

1. Es probable que el virus siga afectando desproporcionadamente a grupos de personas más jóvenes.
2. los grupos identificados como grupos de alto riesgo de sufrir enfermedad grave o de morir durante la pandemia (1,2), se mantendrán como tales aun cuando el número de casos graves o mortales disminuya.
3. Un grupo de personas infectadas durante la pandemia desarrolló un tipo de neumonía (3) vírica primaria grave, la cual no se observa con frecuencia en epidemias estacionales y es muy difícil de tratar.

Los grupos con mayor riesgo de contraer el virus pandémico H1N1 abarcaban los niños pequeños (< 2 años), las embarazadas y las personas con afecciones respiratorias subyacentes u otras afecciones crónicas, incluida la obesidad y la diabetes. Los pacientes que presenten casos de gripe grave o cuyos casos empeoren deben ser tratados cuanto antes con oseltamivir o zanamivir.

El tratamiento rápido con los medicamentos antivirales, reduce la severidad de la enfermedad y mejora las posibilidades de supervivencia. Estos resultados refuerzan recomendaciones previas de la OMS para el tratamiento precoz con estos fármacos para los pacientes que cumplen criterios de tratamiento.

Además de la neumonía causada directamente por la replicación del virus, la evidencia muestra que la neumonía causada por la co-infección bacteriana también puede contribuir a una enfermedad grave, rápidamente progresiva, destacando la necesidad de considerar el tratamiento antimicrobiano empírico para la neumonía adquirida en la comunidad.

### **Tratamiento antiviral**

(Dirección General. Desarrollo y planeamiento Sanitario. Departamento Epidemiología. GCBA)

Dado las evidencias clínico-epidemiológicas en curso, siguiendo indicaciones nacionales y de expertos de la Ciudad sobre el uso de antivirales; se recomienda:

#### 1. En General:

- Pacientes con IRAs grave o progresiva aunque hayan recibido la vacuna antigripal
- Pacientes con alto riesgo de padecer complicaciones por influenza

2. Pacientes adultos internados, se iniciará tratamiento antiviral independientemente del tiempo de evolución de los síntomas y sin esperar resultados de laboratorio virológico EN TODOS LOS CASOS SOSPECHOSOS.

3. Pacientes adultos ambulatorios; sólo se tratan los pacientes de grupos de riesgo \* con menos de 48hs del inicio de los síntomas. (El embarazo no se debe considerar como una contraindicación al uso del Oseltamivir o Zanamivir. Las mujeres embarazadas pueden tener riesgo más alto de sufrir complicaciones graves debido a la influenza A/H1N1).

4. Pacientes pediátricos internados: con presentación clínica grave o progresiva, se tratan todos los niños. En niños internados con cuadros leves a moderados y en caso de disponer de estudios de virus respiratorios dentro de las 12hs del ingreso del paciente, se puede esperar dicho resultado para iniciar tratamiento con antivirales.

5. Pacientes pediátricos ambulatorios: con presentación clínica no complicada, sólo se tratan los pacientes de grupos de riesgo\* con menos de 48hs del inicio de los síntomas. (En los niños menores de 1 año debe valorarse el riesgo de la influenza y el uso del Oseltamivir; y de ser tratados, debe ser bajo estricta supervisión médica y en los menores de 3 meses en el ámbito hospitalario. Los pacientes con bronquiolitis sin fiebre, CVAS, otitis, no deben medicarse con antivirales).

#### **\*Factores de riesgo para complicaciones por influenza**

Mujeres embarazadas o púerperas (dentro de las dos semanas posteriores al parto), niños prematuros y/o desnutridos,

Enfermedades respiratorias: enfermedad respiratoria crónica (hernia diafragmática, EPOC, enfisema congénito, displasia broncopulmonar, traqueostomizados crónicos, bronquiectasias, fibrosis quísticas, etc.)

Enfermedad cardíaca crónica: (excepto HTA), enfermedades metabólicas (incluyendo diabetes), insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedades neurológicas o neuromusculares, enfermedades hematológicas, inmunosupresión (incluyendo infección por VIH e inducida por fármacos), niños en tratamiento crónico con aspirina, pacientes oncohematológicos y trasplantados, personas de 65 años o más, obesos mórbidos (en adultos: IMC > 40)

#### **Quimioprofilaxis (QP)**

En la situación epidemiológica actual, la quimioprofilaxis a la **población general no está justificada**

Se indicará a:

“ Personas con factores de riesgo para complicaciones de influenza que sean contactos estrechos con el caso índice de influenza, que no hubieren recibido la vacuna o se encuentren dentro de los 15 días de la vacunación antigripal.

· Pacientes con inmunosupresión grave

· Durante un brote de influenza en una institución cerrada.

La quimioprofilaxis debe ser indicada dentro de las primeras 48hs posteriores a la exposición.

En menores de 3 meses no es recomendable a menos que la situación se considere crítica.

Quimioprofilaxis del personal de salud: El personal de salud que tomó medidas de bioseguridad adecuadas y se encuentra adecuadamente vacunado, no requiere quimioprofilaxis.

· El personal de salud que no tomó medidas de bioseguridad adecuadas y que tuvo alta exposición con secreciones de un caso confirmado de influenza y sin vacuna antigripal o vacunado con menos de 15 días, requiere quimioprofilaxis.

· El personal de salud que toma QP puede seguir desarrollando sus actividades.

#### **Medicamentos y antivirales para tratamiento o quimioprofilaxis**

<b>Oseltamivir</b>		
<b>Grupo etario</b>	<b>Tratamiento 5 días</b>	<b>Quimioprofilaxis 10 días</b>
<b>Niños &lt;3 meses</b>	<b>3 mg/kg VO cada 12 hs</b>	<b>No se recomienda, excepto en situaciones críticas</b>
<b>Niños 3-11 meses</b>	<b>3 mg/kg VO cada 12 hs</b>	<b>3 mg/kg VO cada 24 hs</b>
<b>Niños ≥ 12 meses</b>	<b>≤ 15 kg= 30 mg VO cada 12 hs</b>	<b>30 mg VO cada 24 hs</b>
	<b>16-23 kg= 45 mg VO cada 12 hs</b>	<b>45 mg VO cada 24 hs</b>
	<b>24-40 kg= 60 mg VO cada 12 hs</b>	<b>60 mg VO cada 24 hs</b>
	<b>&gt;40 kg= 75 mg VO cada 12 hs</b>	<b>75 mg VO cada 24 hs</b>
<b>Niños &gt; de 13 y adultos</b>	<b>75 mg VO cada 12 hs</b>	<b>75 mg cada 24 hs</b>

<b>Zanamivir</b>		
<b>Grupo etario</b>	<b>Tratamiento 5 días</b>	<b>Quimioprofilaxis 10 días</b>
<b>Niños ≥ 5 años y adultos</b>	<b>10 mg (2 inhalaciones de 5 mg cada una) cada 12 hs</b>	<b>10 mg (2 inhalaciones de 5 mg cada una) cada 24 hs</b>

En pacientes con ventilación mecánica, el oseltamivir se usa a mayores dosis que las recomendadas (150 mg cada 12 horas), basándose en las publicaciones sobre influenza aviar y en las dudas acerca de la absorción del fármaco y la biodisponibilidad al administrarlo por sonda nasogástrica. Además, se sugiere prolongar el tratamiento en función de la negativización de la rt-PCR. (4,5)

Recordar que hasta el 10% de los pacientes que tenían resultado negativo de rt-PCR en el exudado nasofaríngeo, resultó positivo en muestra respiratoria baja, como lavado broncoalveolar (6).

En cuanto al tratamiento con corticoides, la OMS no los recomienda, existen series donde se evidencia mayor mortalidad en los pacientes que los recibieron (8, 9, 10, 11, 12,13)

Como tratamiento compasivo se podría usar el peramivir y zanamivir endovenosos.

### **Recomendaciones generales para los pacientes con el virus influenza H1N1 relacionados con Insuficiencia respiratoria**

Podría ser prudente la Intubación temprana y / o el ingreso a la UCI, teniendo en cuenta la rápida progresión.

La ventilación no invasiva (VNI) no tuvo éxito en la mayoría de los pacientes y llevó a la ventilación mecánica invasiva. En la experiencia canadiense, aproximadamente el 30% de los pacientes admitidos en la UCI, usaron VNI, pero el 85% de estos pacientes requirieron posterior intubación y ventilación invasiva. Dada la alta tasa de fracaso y la duración del soporte ventilatorio, a menudo en los pacientes con el virus H1N1 debe evitarse el uso rutinario de la VNI. Las razones del fracaso de la VNI en esta población pueden ser por que los pacientes se presentan casi uniformemente con insuficiencia respiratoria hipoxémica y PaCO<sub>2</sub> normal. Además, la mejora y la resolución de la neumonitis por H1N1 fue en general lenta, y por lo tanto la VNI puede ser menos útil. La VNI usada durante la epidemia H1N1 ha demostrado ser un factor de riesgo para la transmisión de la enfermedad a los trabajadores de la salud, aunque esto no fue estadísticamente significativo.

Los pacientes deben ser manejados con ventilación protectora: volúmenes corrientes bajos (14) (objetivo VT 6 mL / kg), estrategia de ventilación de apertura pulmonar, con PEEP ajustada sobre la base de FIO<sub>2</sub>, para PPLAT 30 a 35 cm H<sub>2</sub>O y SpO<sub>2</sub> 88% a 90% (protocolo ARDS Network).

Modos alternativos de ventilación, por ejemplo APRV y ventilación de alta frecuencia (VAF), se utiliza en pequeño número de pacientes sin efectos adversos evidentes. Estos modos, si están disponibles, pueden ser considerados en el contexto de hipoxemia persistente o cuando los objetivos de la ventilación pulmonar protectora no pueden cumplirse, en particular, en el contexto de progresivo deterioro de los pacientes. La experiencia con VAF en los adultos con el virus H1N1 es limitado por el escaso número de pacientes, y su uso fue iniciado debido a la disponibilidad de la tecnología y la experiencia en algunos centros. La experiencia reportada con APRV en H1N1 con insuficiencia respiratoria hipoxémica es pequeña. Cuando se utiliza como terapia de rescate en un pequeño número de pacientes, se asoció con una mejoría en la oxigenación, al menos en el corto plazo. Varios de los pacientes con infección por H1N1 presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones de asma. En estos pacientes, APRV no es el modo ideal de ventilación.

Terapias de rescate, tales como maniobras de reclutamiento, bloqueo neuromuscular y decúbito prono (27,29), óxido nítrico (17,18) y la oxigenación extracorpórea (23,24), se pueden considerar si las metas de oxigenación no se pueden cumplir (si el paciente mantiene SpO<sub>2</sub> < 88-90%, con PEEP

alta y  $FIO_2 > 0,8$ ) con la mencionada estrategia ventilatoria, en particular si existe agravamiento progresiva del paciente. Debe tenerse en cuenta los riesgos y beneficios de las terapias de rescate en cada paciente, junto con la experiencia del centro. Considerar la vigilancia de la oxigenación venosa mixta y el lactato sérico y asegurar un adecuado suministro de oxígeno a los tejidos, en lugar de depender exclusivamente de  $SpO_2$ .



## INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS SALA de SITUACION 2011

### DECLARACION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado el fin de la fase 6 de la alerta por pandemia de gripe” y el ingreso en el periodo post pandémico a partir del 10/08/2010. El hecho de haber entrado en esta fase “no significa que el virus H1N1 haya desaparecido” y que “seguirá circulando durante varios años...”

En su informe, la Directora General de la OMS, aseguró además que “a escala mundial, los niveles y las pautas de transmisión del H1N1 que se están observando difieren significativamente de lo que se observó durante la pandemia. Ya no se notifican brotes no estacionales en ninguno de los dos hemisferios. Los brotes de gripe, incluidos los causados principalmente por el virus H1N1, son de intensidad similar a los observados durante las epidemias estacionales”.

No obstante, se enfatizó que **es extremadamente importante mantener la vigilancia continua** del virus. Además, la Directora General de la OMS explicó que “sobre la base de los datos disponibles y la experiencia de pandemias precedentes, es probable que el virus siga provocando una grave morbilidad entre los grupos de edad más jóvenes, al menos durante el periodo post pandémico inmediato. Los grupos que durante la pandemia han sido considerados como de mayor riesgo de sufrir afecciones graves o mortales probablemente sigan expuestos al mayor riesgo, aunque cabe esperar que disminuya el número de esos casos....”

51

Actualmente se reportan casos en diferentes provincias argentinas, por ejemplo: Mendoza vive un brote de gripe A, que provocó la muerte de una paciente anciana, mientras que otras 54 resultaron infectadas confirmadas por laboratorio. Se confirmaron 11 casos de Gripe A H1N1 en el norte de Neuquén. Ninguno de ellos presentó complicaciones, fueron tratados en forma ambulatoria, no inmunizados, porque no tenían indicación de vacunación (previamente sanos, grupo etario 6-64 años).

## **Bibliografía**

1. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Willians JL, Swedlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Lovie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Luttrloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelly L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ, the novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 in press. published online 29 July.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:749-752
3. Vigilancia de la gripe en España [<http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>]
4. Ohru T, Takahashi H, Ebihara S, Matsui T, Nakayama K, Sasaki H: Influenza A virus infection and pulmonary microthromboembolism. *Tohoku J Exp Med* 2000, 192:81-86.
5. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK, Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America: Seasonal influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1003-1032.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:536-54
7. Richter T, Bellani G, Scott Harris R, et al: Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:480-487
8. Wang XO, Zhou S, Zhou Y, et al: Low-dose dexamethasone alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and upregulates pulmonary glucocorticoid receptors. *Respirology* 2008; 13:772-780
9. Aberdein J, Singer M: Clinical review: Asystematic review of corticosteroid use in infections. *Crit Care* 2006; 10:203
10. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al: Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990; 323:1444-1450
11. Gregory PB, Knauer CM, Kempson RL, et al: Steroid therapy in severe viral hepatitis. A double-blind randomized trial of methylprednisolone versus placebo. *N Engl J Med* 1976; 294:681-687

12. Kidd IM, Down J, Nastouli E, et al: H1N1pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet* 2009; 374:1036
13. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al: Tidal volume lower than 6ml/kg enhances lung protection. *Anesthesiology* 2009; 111:826–835
14. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779
15. Atz AM, Wessel DL: Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91:307–310
16. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, et al: Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:628–629
17. Zwissler B, Gregor K, Habler O, et al: Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1671–1677
18. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, et al: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:991–996
19. Pappert D, Busch T, Gerlach H, et al: Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 82:1507–1511
20. VanHeerden PV, Barden A, Michalopoulos N, et al: Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS. *Chest* 2000; 117 Linden VB, Lidegran MK, Frisen G, et al:
21. ECMO in ARDS: A long-term followup study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:489–495
22. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; for the CESAR trial collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363
23. The ANZIC Influenza Investigators: Critical care services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1–10
24. The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distre Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, et al:

25. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:229–237
26. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged pron ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233–1239
27. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al: Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: A multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1487–1491
28. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:1153–1161
29. Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A: Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009; 24:89–1007. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, et al: The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: A meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008; 34:1002–1011. *JAMA* 2009; 302:1888–1895:819–827