

Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave por virus novel influenza A H1N1 Manejo de los antivirales Actualización Bibliográfica

En Julio 2009, Napolitano y col. (1) reportaron la característica clínica y la evolución de 10 pacientes ingresados a la UTI (Unidad de Terapia Intensiva) con infección por virus novel influenza A H1N1, en lo que quizás fuera el primer reporte de pacientes en UTI. Esta publicación mereció una interesante editorial. Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica (VM), incluso VM avanzada (oscilación de alta frecuencia, ECMO), 9 de 10 pacientes eran obesos, 9 de 10 pacientes requirieron vasopresores, y 3 pacientes fallecieron. Una manifestación clínica muy interesante: 5 pacientes presentaron embolia pulmonar.

Estos pacientes fueron tratados con oseltamivir más amantadina por más de 5 días y con dosis de oseltamivir de 150 mg cada 12 hs, esquema terapéutico muy diferente al tradicionalmente usado.

La explicación para el uso de esta modalidad terapéutica es: 1) dosis más altas de oseltamivir y durante tiempo más prolongado sería adecuada para pacientes hospitalizados con enfermedad pulmonar severa; 2) la combinación de oseltamivir (para el novel influenza A H1N1) y amantadina (para el influenza A estacional H1N1 resistente al oseltamivir) estaría indicado en los pacientes hospitalizados hasta que el virus causante de la infección respiratoria severa sea identificado.

La OMS, en el 2006 debido a la pandemia por gripe aviar H5N1, reportó que no había clara evidencia que mostrara que dosis de oseltamivir más altas que la usual (75 mg cada 12 horas) fueran más efectivas. Sin embargo, y debido a la alta mortalidad de la infección y que no habría mayor impacto de los eventos adversos, sugirió que los pacientes más críticos podrían beneficiarse con duración de oseltamivir por tiempo más prolongado (ej.: durante 7-10 días) o quizás con dosis más alta (ej.: 300 mg/día) (2)

Posteriormente, una dosis de 300 mg/día de oseltamivir durante 10 días, fue considerada razonable cuando la influenza A estacional cursara con neumonía severa y progresiva, debido a los altos niveles de replicación viral durante un tiempo más prolongado (3)

Rello y col. (4) han elaborado un protocolo de manejo de la insuficiencia respiratoria aguda grave por el nuevo virus de la gripe A H1N1. En los pacientes con neumonía grave que requieren VM, sugieren dosis de 300 mg/día de oseltamivir durante 14 días; luego tomar muestras respiratorias cada 7 días para determinación de rt-PCR hasta que resulten negativas, momento en el que sugieren suspender el antiviral. Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clínico, toman nueva muestra y reinician el tratamiento antiviral. Consideran esta conducta terapéutica debido a los reportes de empeoramiento del cuadro clínico tras la suspensión del tratamiento, lo que apoya un curso más prolongado (14 días) y la posibilidad de reactivaciones.

En Febrero de 2009 finalizó un trabajo randomizado y doble ciego que compara dosis alta versus estándar de oseltamivir en pacientes con influenza severa y aviar; lamentablemente, las mujeres embarazadas y en lactancia han sido excluidas. Los resultados aún no han sido publicados (5)

El virus novel influenza A H1N1 apareció en USA y México cuando los virus de la influenza estacional A y B estaban disminuyendo su circulación, por lo que hubo poca posibilidad de co-circulación de ambos virus. En cambio, en el hemisferio sur, el virus novel influenza A H1N1 apareció durante el inicio del invierno, época de la gripe estacional por virus A (H1N1 y H3N2), B y sincitial respiratorio (VSR), haciendo más difícil la definición del cuadro clínico y el tratamiento adecuado ya que no se puede descartar la co-infección con los diferentes virus (6) La OPS sugiere continuar con la vigilancia y detección de las diferentes etiologías virales de las infecciones respiratorias severas, sobre todo del SVR en población pediátrica, y no retrasar el esquema antiviral adecuado debido a la gravedad de estas afecciones (7)

El CDC, desde la temporada de influenza estacional 2007-2008 en USA, ha alertado sobre el incremento sostenido en la prevalencia del virus influenza A subtipo H1N1 estacional resistente al

oseltamivir, llegando al 98% en la temporada 2008-2009. Este subtipo, en cambio, mantiene la sensibilidad al zanamivir y a los adamantanos (amantadina y rimantadina) Por el contrario, el subtipo H3N2 del virus influenza A estacional continua siendo sensible a los inhibidores de la neuraminidasa y resistente a los adamantanos. Este giro en la sensibilidad del subtipo H1N1 ha llevado a la publicación de guías interinas en Diciembre de 2008, sugiriendo tratar con zanamivir monoterapia (para ambos H1N1 y H3N2) o combinación de oseltamivir (para H3N2) y adamantanos (para H1N1) (8)

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicó en Abril 2009 las nuevas guías sobre diagnóstico, tratamiento, y quimioprofilaxis de la influenza estacional (9) En base a la sensibilidad antiviral presente a Marzo 2009 sugiere, con nivel de evidencia A-II, que la infección con un virus influenza A H1N1 debería ser tratado con zanamivir o un adamantano (preferible rimantadina por menores eventos adversos); y la infección con un virus influenza A H3N2 debería ser tratado con zanamivir u oseltamivir. Si la información del subtipo no está disponible, la infección con virus influenza A debería ser tratada con zanamivir o con una combinación de oseltamivir y un adamantano (preferible rimantadina)

La emergencia de los diferentes virus influenza resistentes a los antivirales tradicionales (inhibidores de la neuroaminidasa y adamantanos) que causan infecciones respiratorias rápidamente severas y hasta mortales, presenta un desafío para un manejo clínico óptimo y tratamiento rápido y adecuado. En este contexto, se han ensayado combinaciones de inhibidores de la neuraminidasa y adamantanos y/o ribavirina y/o corticoides con resultados hasta ahora inciertos (10, 11) Muchas de estas asociaciones han sido sugeridas para el tratamiento del novel influenza A H1N1, ante la incertidumbre de su curso clínico (10,11)

El tratamiento con antivirales ha sido tema de amplio debate desde el inicio de la pandemia. Y, como se ha visto hasta aquí, las recomendaciones son variadas, por lo que es muy complejo definir cuál sería el manejo terapéutico más adecuado.

Con parte de toda esta bibliografía como base, el Comité de Infectología Crítica (CIC) ha elaborado las últimas recomendaciones publicadas en la página web de SATI (12)

Al 14 Julio, según información oficial publicada en la página del Ministerio de Salud de la Nación, de las 5451 muestras sospechosas enviadas al Malbrán, se confirmaron 3056 (56%) como positivas para el virus nuevo influenza A H1N1 (13) Aún no hay información de qué han sido el 46% de las muestras restantes.

El Instituto Malbrán, debido a la alta carga de muestras que recibe, muchas veces envía con retraso los resultados de la rt-PCR. Esto motiva que los centros de salud que remiten al Malbrán, reciban el informe, positivo o negativo, luego que el paciente fue dado de alta o falleció. Mientras tanto, los médicos debemos tratar al paciente con un cuadro respiratorio grave que requiere internación en UTI y VM de la manera más rápida y adecuada posible. Es ampliamente sabido que un tratamiento empírico rápido y adecuado de cualquier cuadro infeccioso define la evolución del paciente (14) Entonces, sería prudente cubrir, en estos pacientes críticos, todas las posibilidades causantes de su cuadro respiratorio grave (bacteriano y viral) Luego, cada profesional, al obtener los resultados de las muestras, decidirá de acuerdo al cuadro clínico del paciente y a su juicio médico, cómo y con qué continua el tratamiento.

Con las recomendaciones o sugerencias o guías se intenta resumir la mejor evidencia publicada sobre el tema. Cada profesional es libre de aplicarlas enteramente, parcialmente, o no aplicarlas. Lo importante es que los pacientes críticos graves sean tratados juicioso y precozmente.

Bibliografía

- 1.- Napolitano y col. Intensive-Care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection. Michigan, June 2009. MMWR Vol 58 July 2009 www.cdc.gov
- 2.- http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/oseltamivir2006_03_17/en/
- 3.- Abdel-Ghafar y col. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):261-73
- 4.- Rello y col. <http://www.grig.es/>
- 5.- <http://clinicaltrials.gov/>
- 6.- Massingale y col. Emergence of a novel swine-influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
- 7.- OPS: <http://www.ops.org>
- 8.- CDC: <http://www.cdc.gov/flu/>
- 9.- Harper y col. Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Apr 15;48(8):1003-32.
- 10.- Nguyen y col. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul 20. [Epub ahead of print]
- 11.- White y col. What is the optimal therapy for patients with H5N1 influenza? Plos Med 2009 Jun 23;6(6):e1000091.
- 12.- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva: <http://www.sati.org.ar>
- 13.- Ministerio de Salud de la Nación Argentina: <http://www.msal.gov.ar>
- 14.- Dellinger y col. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36:296–327