

**Recomendaciones Iniciales para Prevención y Tratamiento de Gripe por el Virus Pandémico  
Influenza A H1N1/09 en Pacientes Adultos Oncológicos y Trasplantados de Células  
Hematopoyéticas**

**2-Setiembre-2009**

**Comisión de Infecciones en el Paciente Neoplásico y Trasplantado de Células Hematopoyéticas  
(CIPNYTMO) de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)**

Coordinadora: María Cecilia Dignani.

Secretaria: Patricia Costantini

Miembros \* : Aníbal Calmaggi, José Cozzi, Fabián Herrera, Rosana Jordán, Andrea Mora,  
Andrea Nenna, Hugo Paganini, Claudia Salgueira.<sup>1</sup>

## **Introducción**

El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de alerta de pandemia de influenza desde la fase 5 a la fase 6, que se caracteriza por la propagación sostenida del virus de persona a persona en más de una región de la OMS.

Este virus Influenza A H1N1 no ha circulado previamente en humanos. Hasta el 1 de Agosto en Argentina se han notificado 5.710 casos de Influenza Pandémica (H1N1), con 337 muertes (<http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20 H1N1 %2005-08-2009.pdf>). Se trata de un virus contagioso que se trasmite fácilmente entre las personas, y de un país a otro, considerándose inevitable que aumente su propagación. El nuevo virus infecta preferiblemente (preferentemente) a los más jóvenes siendo la mayoría menores de 25 años. En algunos países, alrededor del 2% de los casos han sido graves, y en un pequeño porcentaje progresan rápidamente hacia la neumonía bilateral con insuficiencia respiratoria y muerte. La mayoría de las infecciones graves y mortales se han dado en adultos de entre 30 y 59 años. Aproximadamente la mitad de los casos graves se han dado en personas que ya sufrían alguna afección crónica.

Esto difiere significativamente de lo que se observa durante las epidemias de influenza estacional, cuando la mortalidad afecta preferentemente a personas mayores de 65 años.

La gripe estacional en pacientes oncohematológicos se caracteriza por ser más frecuente y más grave que en la población general. La mortalidad global en receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) a los 30 días de la infección por Influenza es del 10%, pero puede ascender al 28% cuando la infección progresa a neumonía (1).

---

<sup>1</sup> Miembros de la Comisión que colaboraron en la redacción de este documento, por orden alfabético.

La Influenza en nuestro medio causa casi el 40% de las infecciones por virus respiratorios en pacientes oncohematológicos (2). Se espera que la nueva gripe tenga una tasa de ataque más elevada dado que la población susceptible es mayor. De hecho este año, se ha visto que el número de pacientes afectados por enfermedad respiratoria aguda es por lo menos tres veces mayor que el observado en años anteriores con la influenza estacional. Aún no tenemos datos suficientes de la gravedad y mortalidad de esta nueva gripe en pacientes oncohematológicos. Se encuentra en marcha un estudio multicentrico de los centros que participan de esta comisión

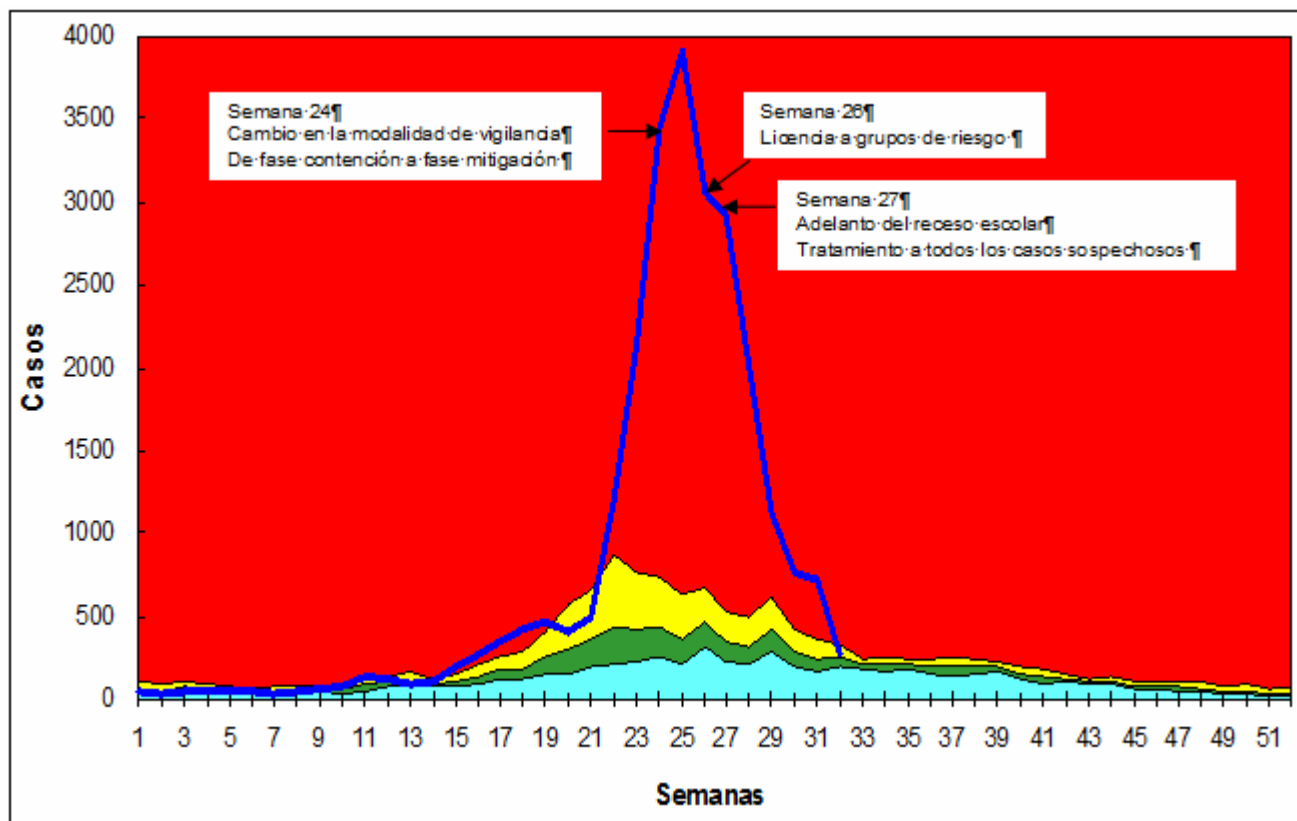
Algunas series de casos muestran que la linfopenia severa más que la neutropenia se asocia con mayor riesgo de neumonía (3), excreción viral prolongada, aparición de resistencia y recaídas (4).

Los datos sobre cómo afecta la gripe a pacientes con tumores sólidos son escasos. Un estudio retrospectivo mostró que durante las semanas de mayor circulación de los virus de Influenza hay un exceso de internaciones y muertes en pacientes con cáncer por neumonía atribuible a Influenza, siendo la mortalidad mayor en pacientes con cáncer de pulmón y tumores de colon (5). Dado que esta población tiene muy buena respuesta a la vacuna se recomienda la vacunación de los pacientes y sus convivientes. Dado que no disponemos aún de vacunas, hasta que la misma esté disponible se debe reforzar la educación de los pacientes para que realicen la consulta precoz ante los primeros síntomas, para recibir tratamiento antiviral.

De acuerdo a los últimos Informes de Situación difundidos por el Ministerio de Salud de la Nación sobre Influenza Pandémica (H1N1) del 5 y del 29 de agosto en la República Argentina, se observa que a partir de la semana 21 (24 al 30 de mayo) hay un importante incremento de la circulación viral de la Influenza pandémica (H1N1) 2009 e influenza A sin tipificar, llegando la primera, en la semana 29 (19 al 25 de julio) a representar el 93,8 % del total de virus respiratorios circulante en los mayores de 5 años. En cambio en los menores de 5 años, esta proporción disminuye a 22%, mientras que se eleva la proporción de Virus Respiratorio Sincicial, representando un 70,6%.

A partir de la semana epidemiológica 27 (5 al 11 de julio) se observa una tendencia descendente en el número de casos en el país. Este monitoreo muestra que esta tendencia se presenta en 18 de las 24 provincias. Las provincias que no muestran esa marcada tendencia descendente son: Catamarca, Chaco, Salta, Jujuy, Tucumán y Santiago del Estero.

Corredor Endémico Semanal de Enfermedades Tipo Influenza. Argentina 2009\*



\* Ministerio de Salud Nación, Agosto 2009.

### Recomendaciones para enfrentar a la nueva gripe A H1N1/09 en pacientes oncológicos y trasplantados de células hematopoyéticas (TCH)

Estas recomendaciones están basadas en estudios sobre influenza estacional, en el conocimiento del comportamiento de la Influenza A H1N1 pandémica hasta el momento y en opiniones de expertos. Es probable que estas recomendaciones deban ser actualizadas periódicamente a luz de los nuevos conocimientos clínicos y epidemiológicos sobre esta enfermedad.

## Profilaxis

Políticas de control de infecciones: Similares a las aplicadas en la institución correspondiente. Se agrega poner especial énfasis en la vacunación antigripal de los convivientes y del personal de salud por la coexistencia de Influenza estacional y pandémica.

**El aislamiento del paciente oncológico con gripe debe ser de 14 días y/o hasta la resolución de los síntomas**, debido a que en estos pacientes la excreción viral es más prolongada que en pacientes inmunocompetentes (1, 4).

Profilaxis antiviral: Está orientada a pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas y pacientes oncohematológicos durante el periodo de mayor inmunosupresión, cuando éste coincida con el momento de actividad de la nueva influenza. Los pacientes que reciben regímenes quimioterápicos que producen linfopenia severa y prolongada como por ejemplo los que contienen alemtuzumab o fludarabina deben ser considerados de alto riesgo. La profilaxis en este contexto está recomendada por la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Medula Ósea (ASBMT) (<http://www.asbmt.org/News/H1N1.htm>) por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y por la Sociedad Americana de Infectología (IDSA). Sin embargo, estas recomendaciones son muy generales y no se estratifica a los pacientes en distintos niveles de riesgo. La eficacia de esta profilaxis es >75% según varios estudios realizados en inmunocompetentes (6-7) y en series de pacientes con trasplante de células hemopoyéticas y de órganos sólidos (8-9).

El objetivo de la profilaxis pre-exposición en TCH es doble: disminuir la mortalidad y en algunos casos disminuir la transmisibilidad al disminuir la excreción viral (6-9).

La adherencia al uso prolongado de drogas como prevención ha sido pobre en general, y siempre existe riesgo de desarrollo de resistencia a antivirales, habitualmente asociado a un uso inapropiado de las mismas. La logística necesaria para realizar una profilaxis pre-exposición exitosa es dificultosa, al igual que determinar quien debe recibir esta profilaxis y durante cuanto tiempo.

Sin embargo, considerando el riesgo significativo y la potencial alta mortalidad de los pacientes sometidos a TCH y oncohematológicos, creemos apropiado considerar la profilaxis pre-exposición en ciertas situaciones de alto riesgo. Esta profilaxis queda sujeta a la disponibilidad de antivirales en las instituciones.

En el caso de pacientes con tumores sólidos no se recomienda el uso de profilaxis antiviral, se la debería considerar sólo en pacientes que reciben temozolamida dado que induce severa linfopenia.

Queda a consideración del médico tratante la profilaxis antiviral de los contactos muy cercanos al paciente durante el trasplante sugerida por la ASBMT (American Society of Blood and Marrow

Transplantation, <http://www.asbmt.org/News/H1N1.htm>). Similar concepto se aplica al paciente oncohematológico no trasplantado durante el periodo de mayor inmunosupresión.

En la Tabla 1 se brindan sugerencias para la implementación de la profilaxis pre-exposición en pacientes oncológicos y receptores de trasplante de células hematopoyéticas.

**Habida cuenta de que hay un descenso evidente del número de casos de influenza A H1N1 pandémica se recomienda discontinuar la profilaxis el 31 de agosto del 2009, pero manteniendo un elevado nivel de alerta dado que son posibles los rebrotes, en cuyo caso se volverá a implementar la profilaxis pre-exposición.**

Programación del TCH: No se recomienda suspender los TCH ya que el comportamiento de la gripe en oncohematológicos trasplantados y no trasplantados es similar (2). Solamente se sugiere postergación de 3 meses en caso de que la enfermedad oncohematológica lo permita y con el sólo objeto de disminuir el uso de recursos hospitalarios frente a la falta de disponibilidad de los mismos (ejemplo, falta de respirador o médicos terapistas, etc.).

Se retrasa el TCH solamente en caso de que el paciente a trasplantarse o el donante se encuentre con síntomas compatibles con gripe. En este caso se posterga el trasplante hasta la resolución del cuadro gripal o 14 días (lo que ocurra más tarde).

**Tabla 1: Recomendaciones de profilaxis primaria en oncohematológicos**

|                                 | <b>Recomendación de profilaxis primaria</b>                | <b>Período de mayor inmunodepresión durante el que se aconseja profilaxis*</b>   | <b>Esquema de profilaxis</b>  |
|---------------------------------|--|--|---|
| <b>Tumores de órgano sólido</b> | NO<br>Se darán señales de alerta para tratamiento temprano | No aplicable<br><br>Excepto en pacientes que reciben temozolamida  | <b>Oseltamivir 75 mg día hasta el 31 de agosto 2009.</b><br><br>Se re-evaluará la situación epidemiológica a partir de ese momento. Se estará alerta frente a la posibilidad de re-brotes que justifiquen reiniciar la profilaxis pre-exposición. |
| <b>Oncohematológicos</b>        | SI   | Probablemente el grupo de pacientes que obtenga mayor beneficio de la profilaxis sean los que reciben regímenes inductores de una profunda alteración de la función de la línea celular T y/o linfopenia significativa (<200 cel/ml) y prolongada<br>Otros pacientes: se sugiere que el grupo tratante evalúe el riesgo individual en cada caso, considerando variables tales como el estado de la enfermedad de base (progresión, refractariedad), la agresividad del régimen de quimioterapia, y la presencia de otras comorbilidades o condiciones (Ej: EPOC, enfermedad cardíaca, crónica, edad avanzada). |   |
| <b>TCH autólogo y alogénico</b> | SI   | Desde el pre trasplante inmediato hasta 1 año post trasplante.<br><br>Enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico bajo tratamiento inmunosupresor significativo.   |   |

\* Se refiere a que, para que se beneficie de la profilaxis, debe coincidir el periodo de mayor inmunosupresión del paciente con el periodo de actividad del virus influenza en la comunidad.

*Pre-trasplante inmediato:* Por lo menos desde 3 días pre-infusión de células hematopoyéticas.

Momento de la recolección de células hematopoyéticas: En caso de que el donante de células hematopoyéticas (en caso de trasplante alogénico) o el paciente (en caso de trasplante autólogo) presenten síntomas de gripe hasta 72h después de la obtención de células hematopoyéticas, consultar a los servicios de infectología por la posibilidad de viremia (15-30% según el tipo de virus Influenza) (10-12) que pueda transmitirse al receptor del TCH. Se evaluará realizar técnica de PCR en el

concentrado para la detección del virus antes de la infusión y tratamiento antiviral del receptor pre y post infusión.

## Tratamiento

El tratamiento de enfermedad tipo gripe en pacientes oncológicos o receptores de TCH variará según las siguientes situaciones:

- a. Gripe sin complicaciones o con neumonía sin requerimiento de oxígeno: Tratamiento con **oseltamivir 75 mg cada 12h por 10 días**.
  - i. La excreción viral en pacientes inmunocomprometidos es más prolongada y además estos pacientes pueden presentar recaídas por lo que se aconseja dar tratamientos de un mínimo de 10 días (1-4).
- b. Si presentan neumonía con requerimiento de oxígeno : Se recomienda doble dosis de **oseltamivir (150 mg cada 12h por un mínimo de 10 días)** basado en:
  - i. Posible baja concentración del carboxilato de oseltamivir (metabolito activo) en secreciones respiratorias tomando en cuenta las concentraciones en saliva (13)
  - ii. Amplio margen de seguridad del oseltamivir (dosis bien tolerada hasta 675 mg día)(13)
  - iii. Modelos animales de gripe H5N1 que muestran mejor respuesta con mayor dosis (14)
  - iv. Opiniones de expertos (14-15)

Se considerara la asociación con amantadina, hasta tener los resultados de la virología `por la eventualidad de que se trate de influenza H1N1 estacional.
- c. Si requiere asistencia respiratoria mecánica: **Oseltamivir 150 mg cada 12h por 10 días**.
- d. Si desarrolla gripe bajo profilaxis con oseltamivir, hasta tener los resultados de virología, en este caso se sospechara infección por influenza estacional. Dado que el porcentaje de resistencia del virus influenza H1N1 estacional al oseltamivir en Argentina es elevada (45%) (16), se evaluará el agregado de rimantadina o amantadina y el cambio de oseltamivir a zanamivir, esto último por la eventual emergencia de resistencia a oseltamivir del nuevo virus H1N1pandemico, dado que los caso descriptos hasta el momento mantienen la sensibilidad a zanamivir( 17). Rimantadina podría ser una opción menos tóxica que amantadina especialmente en mayores o con deterioro de la función renal (18).

La recomendación de tratamiento con doble dosis de oseltamivir puede modificarse de acuerdo a los hallazgos del estudio clínico ya terminado de Dosis Standard vs Altas dosis de Oseltamivir para Influenza A Severa y Aviar (NCT00298233). Aún no hay resultados de este estudio.

## Referencias

1. Nichols, W.G., Guthrie, K. A., Corey, L. , Boeckh, M. Influenza Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Mortality, and the Effect of Antiviral Therapy. CID 2004; 39:1300–6.
2. Sosa Avila, LM; Dignani, M.C.; Fernandez, I; et al. Infecciones por virus respiratorios en pacientes con enfermedades oncohematológicas y receptores de trasplante de células hematopoyéticas. IX Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, Mar del Plata, Junio 11-12 2009. Abstract No 24577.
3. Chemaly, R.F., Torres, H.A., Aguilera, E.A., et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. CID 2007; 44 : 964-7.
4. Gooskens J., Jonges M., Claas E.C., et al. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. J Infect Dis. 2009;199(10):1435-41.
5. Cooksley, C.D., Avritscher, E.B.C., Bekele, B.N., et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in cancer population. Cancer 2005; 104: 618-28.
6. Fiore, A.E., Shay, D.K., Haber, P., et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. MMWR 2007; 56:1-54.
7. Harper, S.A. Bradley, J.S., Englund, J. A., et al. Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America CID 2009; 48:1003–32.
8. Ison M G, Szakaly P, Shapira M Y, et al Oseltamivir prophylaxis significantly reduces the incidence of seasonal influenza infection in immunocompromised patients. International Symposium on Respiratory Viral Infections. 2009 Tailandia  
<http://www.themacraegroup.com/2009-symposia/xi-international-symposium-on-respiratory-viral-infections/oral-abstracts/oseltamivir-prophylaxis-significantly-reduces-the-incidence-of-seasonal-influenza-infection-in-immunocompromized-patients>
9. Vu, D., Peck, A.J., Nichols, W.G. et al. Safety and tolerability of Oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. CID 2007; 45: 187-93.
10. Likos AM, Kelvin DJ, Cameron CM, et al. National Heart, Lung, Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. Transfusion. 2007; 47:1080-8.
11. Tsuruoka H, Xu H, Kuroda K, Hosaka Y. Viremia in influenza: detection by polymerase chain reaction. Nippon Rinsho. 1997; 55: 2714-8. [Article in Japanese]
12. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, et al. Viremia induced by influenza virus. Microb Pathog. 1995;19: 237-44.
13. Wattanagoon, Y. Stepniewska, K. Lindegårdh, N. et al. Pharmacokinetics of High-Dose Oseltamivir in Healthy Volunteers. Antimicrob. Agents and Chemother. 2009, 53: 945–952
14. Beigel, J, Bray, M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. Antiviral Res. 2008; 78: 91–102
15. Health Alert: Novel H1N1. June 29, 2009 San Mateo County Update.

16. WHO, Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008 influenza season, southern hemisphere (Global Influenza Surveillance Network).
17. CDC. Oseltamivir resistance novel influenza A (H1N1) virus isolation in two immunosuppressed patients. Seattle, Washington, 2009. MMWR 2009, 58: 1-4.
18. Guay D.R. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes. A tolerability perspective. *Drugs & Aging*. 1994; 5: 8-19.

## **Recomendaciones en Pediatría**

### **Quimioprofilaxis**

**Los grupos de riesgo que se beneficiarían con el uso de profilaxis pre-exposición son los que se muestran en tabla 1.**

La quimioprofilaxis antiviral ha demostrado ser efectiva en Influenza estacional. No existe evidencia de estudios controlados con el uso de antivirales en la quimioprofilaxis de la infección por la nueva influenza H1N1 pandémica.

De acuerdo a la información disponible del uso de oseltamivir en la quimioprofilaxis de influenza A estacional, la eficacia reportada con su administración es en promedio de un 85-90% tanto en la profilaxis post-exposición como en la administración permanente durante toda la época epidémica. Con el uso de zanamivir la eficacia informada en adultos fue de 70 a 81%. Igualmente se extrapolan las recomendaciones que se utilizan en la influenza A de origen estacional (Tabla 2).

### **Tratamiento**

El oseltamivir ha demostrado ser seguro en la administración a niños mayores de un año de edad. La Food and Drug Administration, en base a la presencia de la pandemia y de acuerdo a estudios realizados en 180 niños menores de 1 año aún no publicados del National Institute of Health de USA recomendó su administración para los niños menores de un año de edad.

En estudios controlados, comparativos con placebo en niños mayores de un año, esta droga demostró ser eficaz en niños con infección por influenza A y B estacional en términos de acortar la duración de la enfermedad (26%), disminuir la frecuencia de complicaciones (otitis media) y atenuar el

consumo de antibióticos. Asimismo redujo la eliminación viral en las secreciones de los pacientes tratados. En un estudio reciente donde se comparó la eficacia de Oseltamivir con Zanamivir en niños con infecciones por influenza A y B pudo demostrarse que la acción de oseltamivir era mejor que zanamivir frente a influenza A H3N2 estacional, mientras que zanamivir negativizaba las secreciones más rápidamente, particularmente frente a influenza A H1N1 estacional.

El zanamivir pertenece al mismo grupo de drogas que oseltamivir y es activo frente a Influenza A y B. Tiene la particularidad de administrarse por vía inhalatoria y está recomendado para niños mayores de 5 años de edad. Los estudios realizados versus placebo informaron que esta droga acortaba el período de enfermedad en los niños tratados.

En los pacientes con enfermedad grave (neumonía bilateral grave) y que son sometidos a asistencia respiratoria mecánica algunos líderes de opinión y sociedades científicas sugieren el aumento de la dosis de oseltamivir (duplicar la dosis). Esta recomendación surge de la experiencia previa con pacientes con infección respiratoria grave por H5N1 de origen aviar.

Los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor posibilidad de presentar infección por alguna cepa de influenza A H1N1 estacional (resistente a oseltamivir), por lo que se sugiere la combinación terapéutica con amantadina (rimantadina no se dispone en nuestro medio).

**Tabla 2. Dosis, intervalos y vías de administración de antivirales como tratamiento y profilaxis en infecciones por Influenza A H1N1.**

| <b>OSELTAMIVIR</b>   |  |                        |
|--|--|------------------------|
| <b>Grupo</b>   | <b>Tratamiento (mg)</b>  | <b>Profilaxis (mg)</b> |
| <b>Menores de 1 año</b>  | Menos de 3 meses: 12 c/12 h  | #                      |
|  | 3 a 5 meses: 20 c/12 h   | 20 c/24 h              |
|  | 6 a 11 meses: 25 c/12h   | 25 c/24 h              |
| <b>Mayores de 1 año</b>  | Menos de 15 kg: 30 c/12 h  | 30 c/24 h              |
|  | 16-23 kg: 45 c/12 h  | 45 c/24 h              |
|  | 24-40 kg: 60 c/12 h  | 60 c/24 h              |
|  | Más de 40 kg: 75 c/12h   | 75 c/24 h              |
| <b>ZANAMIVIR</b>   |  |                        |
| 2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total)<br>c/12 h en mayores de 7 años | 2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) c/24 h<br>en mayores de 5 años |                        |

# no recomendado, salvo que la situación sea considerada como crítica

## Referencias

1. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir against Influenza Virus Infection in Children. Clin Infect Dis 2008; 47:339–45
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 Jul 17;58(27):749-52
3. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. N Engl J Med 2009;361:674-9.
4. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361:680-9
5. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med. 2005 29;353:1363-73.
6. Hurt AC, Holien JK, Barr IG. In vitro generation of neuraminidase inhibitor resistance in A(H5N1) influenza viruses. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Aug 3, in press

7. No authors listed, Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1 Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Jul 17;84(29):299-399
8. Food and Drug Administration, United States. Emergency Use Authorization (EUA) Review Oseltamivir Phosphate for Swine Influenza A
9. Matheson NJ, Harden A, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 2.
10. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of Oseltamivir on Influenza-Related Complications in Children With Chronic Medical Conditions *Pediatrics* 2009;124:170–178.
11. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189:440-9