

**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
15-Julio-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

Otros miembros de la comisión que colaboraron en este documento (por orden alfabético):

Aníbal Calmaggi, José Cozzi, Fabián Herrera, Rosana Jordán, Andrea Mora,
Andrea Nenna, Claudia Salgueira.

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 11 de julio en Argentina se han notificado 2928 casos con 94 muertes (<http://www.msal.gov.ar/h1n1>). Se trata de un virus contagioso que se propaga fácilmente entre las personas, y de un país a otro y se considera inevitable que aumente la propagación. El nuevo virus infecta preferiblemente a los más jóvenes siendo la mayoría menores de 25 años. En algunos países, alrededor del 2% de los casos han sido graves, a menudo progresando rápidamente hacia una forma potencialmente mortal de neumonía. La mayoría de las infecciones graves y mortales se han dado en adultos de entre 30 y 50 años. Esto difiere significativamente de lo que se observa durante las epidemias de influenza estacional, cuando la mortalidad afecta mayoritariamente a las personas de edad. Muchos casos graves se han dado en personas que ya sufrían alguna afección crónica.

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).

Influenza en nuestro medio causa casi el 40% las infecciones por virus respiratorios en pacientes oncohematológicos (2). Este año, se ha visto que el número de pacientes afectados por esta nueva influenza es por lo menos 3 veces mayor que lo observado en años anteriores con la influenza estacional. Aun no tenemos datos suficientes de gravedad y mortalidad de esta nueva gripe en pacientes oncohematológicos. Como dato preliminar sabemos que en una sola institución oncohematológica, 2 (18%) de 11 casos documentados de la nueva gripe A H1N1 requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) dentro de las 48h de iniciados los síntomas y 1 de 11 (9%) falleció (comunicación personal, MCD). Este porcentaje de necesidad de ARM es más del doble del reportado en neumonía adquirida en la comunidad (3). Sabemos que esta nueva gripe afecta con mayor severidad a pacientes inmunocompetentes que la gripe estacional por lo que se espera un comportamiento también más agresivo en pacientes de riesgo como lo es la población oncohematológica.

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

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 debido a que en estos pacientes la excreción viral más prolongada que en pacientes inmunocompetentes (1, 4).

Profilaxis antiviral: Esta orientada a pacientes oncohematológicos durante el periodo de mayor inmunosupresión cuando coincida con el momento de actividad de la nueva influenza. 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). La eficacia de esta profilaxis es >80% en varios estudios realizados en inmunocompetentes (5-6).

El objetivo de la profilaxis en TCH es doble: disminuir la mortalidad y además disminuir la transmisibilidad al disminuir la excreción viral (5-6).

Queda a consideración del médico tratante la profilaxis antiviral de los contactos muy cercanos al paciente durante el trasplante sugerida por la ASBMT. Similar concepto se aplica al paciente oncohematológico no trasplantado durante el periodo de mayor inmunosupresión.

	Recomendado	Periodo de mayor inmunodepresión durante el que se aconseja profilaxis*	Esquema de profilaxis
Tumores de órgano sólido	NO Se darán señales de alerta para tratamiento temprano	No aplicable	Oseltamivir 75 mg día hasta el 31 de agosto 2009. Se re-evaluará la situación epidemiológica en ese momento.
Oncohematológicos	SI	Desde el diagnóstico hasta 6 meses posterior a la última quimioterapia. Enfermedad refractaria o en progresión a discreción del médico tratante.	
TCH autólogo y alogénico	SI	Desde el pre trasplante inmediato hasta 1 año post trasplante. Enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico.	

* 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.

Ejemplo: Si un paciente se encuentra 8 meses post TCH y consulta el 15 de julio, recibirá profilaxis hasta el 31 de agosto del 2009. Si en cambio el paciente se encuentra 11 meses post TCH y consulta el 15 de julio, recibirá profilaxis hasta el 15 de agosto del 2009. Si el paciente recibió la última quimioterapia para su leucemia el 10 de junio y consulta el 15 de julio, recibirá profilaxis hasta el 31 de agosto.

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

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 solo 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).

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 infectología por la posibilidad de viremia (15-30% según el tipo de virus Influenza) (7-9) que pueda transmitirse al receptor del TCH. Se evaluara 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 variara 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 (componente activo) en secreciones respiratorias tomando en cuenta las concentraciones en saliva (12)
 - ii. Amplio margen de seguridad del oseltamivir (dosis bien tolerada hasta 675 mg día)(12)
 - iii. Modelos animales de gripe H5N1 que muestran mejor respuesta con mayor dosis (13)
 - iv. Opiniones de expertos (13-14)
- c. Si requiere asistencia respiratoria mecánica: **Oseltamivir 150 mg cada 12h por 10 días.**

- d. Si desarrolla gripe bajo profilaxis con oseltamivir: En este caso se sospechara asociación con gripe estacional. Frente a la eventual resistencia del virus influenza H1N1 estacional al oseltamivir en Argentina (45%) (10), se evaluará o el agregado de rimantadina o amantadina o el cambio de oseltamivir a zanamivir (si disponible). Rimantadina podría ser una opción menos tóxica que amantadina especialmente en mayores o con deterioro de la función renal (11).

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). Aun no hay resultados de este estudio.

Referencias

1. Garrett Nichols, Katherine A. Guthrie, Lawrence Corey, and Michael Boeckh. Influenza Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Mortality, and the Effect of Antiviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1300–6.
2. Sosa Avila, LM; Dignani, MC; Fernandez, I; Corrado, C; Intile, D; Remaggi, G; Martinez-Rolon. Infecciones por virus respiratorios en pacientes con enfermedades oncohematológicas y receptores de trasplante de células hematopoyéticas., J. IX CONGRESO ARGENTINO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGIA, Mar del Plata, Junio 11-12 2009. Abstract No 24577. Presentación ORAL.
3. Rosón B, J Carratalà, J Dorca, A Casanova, F Manresa and F Gudiol. Etiology, reasons for Hospitalization, Risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. . *CID* 2001:33158-165.
4. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, Kroes AC. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis.* 2009 May 15;199(10):1435-41.
5. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1-54.
6. Scott A. Harper, John S. Bradley, Janet A. Englund, Thomas M. File, Stefan Gravenstein, Frederick G. Hayden, Allison J. McGeer, Kathleen M. Neuzil, Andrew T. Pavia, Michael L. Tapper, Timothy M. Uyeki, and Richard K. Zimmerman. Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1003–32.
7. Likos AM, Kelvin DJ, Cameron CM, Rowe T, Kuehnert MJ, Norris PJ; National Heart, Lung, Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. *Transfusion.* 2007 Jun;47(6):1080-8.
8. Tsuruoka H, Xu H, Kuroda K, Hosaka Y. Viremia in influenza: detection by polymerase chain reaction]. *Nippon Rinsho.* 1997 Oct;55(10):2714-8. [Article in Japanese]
9. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, Nakakuki K, Sudo M, Kimura Y. . Viremia induced by influenza virus. *Microb Pathog.* 1995 Oct;19(4):237-44.
10. WHO, Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008 influenza season, southern hemisphere (Global Influenza Surveillance Network).
11. Guay DR. Drugs Aging. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes. A tolerability perspective. 1994 Jul;5(1):8-19.
12. Y. Wattanagoon, K. Stepniewska, N. Lindegårdh, S. Pukrittayakamee, U. Silachamroon, W. Piyaphanee, T. Singtoroj, W. Hanpithakpong, G. Davies, J. Tarning, W. Pongtavornpinyo, C. Fukuda, P.

- Singhasivanon, N. P. J. Day, and N. J. White. Pharmacokinetics of High-Dose Oseltamivir in Healthy Volunteers *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar. 2009, p. 945–952
13. John Beigel and Mike Bray. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res.* 2008 April ; 78(1): 91–102.
 14. Health Alert: Novel H1N1. June 29, 2009 San Mateo County Update.