

31 mayo / 2016



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

actualización

**Gripe:
diagnóstico de severidad,
uso de antivirales y medidas generales**

Dra. DANIELA PACIEL, Dr. HENRY ALBORNOZ y Dr. PhD. JULIO MEDINA

Gripe:

diagnóstico de severidad, uso de antivirales y medidas generales

Dra. Daniela Paciel¹, Dr. Henry Albornoz¹ y Dr. PhD. Julio Medina²

1. Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)

2. Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)



DIAGNÓSTICO DE GRIPE

El diagnóstico de gripe es clínico, en particular en época de gripe estacional como la que se inició recientemente en nuestra región (mayo de 2016). El diagnóstico confirmatorio está indicado en cuadros clínicos graves o con comportamientos inusitados o imprevistos, más allá de la vigilancia epidemiológica que se lleve a cabo en cada país.

En Uruguay la vigilancia epidemiológica se realiza en forma sistematizada en centros centinelas donde se sigue la evolución de los virus respiratorios a nivel comunitario y hospitalario por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP). Para ello, y con fines epidemiológicos, en nuestro país se define a las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) como una infección respiratoria aguda que tiene historia de fiebre o fiebre medida de $\geq 38\text{ C}^\circ$, tos, inicio en

los diez días precedentes y el paciente requiere ser hospitalizado.

Los estudios que se pueden realizar para el diagnóstico pueden ser más o menos rápidos, más o menos sensibles y no son una condición indispensable para iniciar el tratamiento antiviral.

Diagnóstico clínico

Sospecha de gripe: toda persona que consulta por enfermedad respiratoria con aparición brusca de los siguientes síntomas y signos:

- Fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ axilar.
- Tos.
- Asociado a uno o más de los siguientes síntomas: mialgias, odinofagia, cefalea.

Gripe no complicada: fiebre, coriza, síntomas generalizados (cefalea, malestar general, astenia, mialgia, artralgia), a veces síntomas gastrointestinales,

pero sin ninguna característica de la gripe complicada.

Gripe complicada: gripe en el paciente que requiere ingreso hospitalario y/o con síntomas y signos de infección del tracto respiratorio inferior (disnea, dolor torácico, hipoxemia, disnea, infiltrado pulmonar), la afectación del sistema nervioso central y / o una exacerbación significativa de una condición médica subyacente.

Gripe grave: evidencia de compromiso de tracto inferior, que puede presentar insuficiencia respiratoria severa y distrés, shock, miocarditis y rabiomíolisis, y eventual sobreinfección bacteriana.

Factores de riesgo para gripe complicada:

1. Enfermedad crónica neurológica, hepática, renal, cardíaca o pulmonar crónica;
2. diabetes mellitus;
3. inmunosupresión grave;
4. edad mayor de 65 años;
5. embarazo (incluyendo hasta 4 semanas después del parto);
6. niños menores de 5 años (el mayor riesgo es en menores de 2 años; los índices más altos de hospitalizaciones y muertes ocurren en menores de 6 meses);
7. obesidad mórbida (IMC ≥ 40);
8. menores de 18 años en tratamiento crónico con aspirina;
9. inmunosupresión severa (el grado de inmunosupresión es muchas veces difícil de cuantificar y existe variación individual, por lo tanto, esta lista no es exhaustiva):
 - a) inmunodeficiencia primaria grave;
 - b) quimioterapia o radioterapia actual o reciente (dentro de los seis meses previos) para neoplasias;
 - c) los receptores de trasplante de órgano sólido en tratamiento inmunosupresor;
 - d) los receptores de trasplante de médula ósea que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor, o lo recibieron en los últimos 12 meses;
 - e) pacientes con enfermedad actual de injerto contra huésped;

- f) pacientes que actualmente reciben altas dosis de corticosteroides sistémicos (equivalentes a ≥ 40 mg de prednisona por día durante > 1 semana en un adulto, o ≥ 2 mg / kg / día durante ≥ 1 semana en un niño), y durante al menos tres meses después de suspendido el tratamiento;
- g) pacientes infectados por VIH con inmunosupresión grave (CD4 < 200 /ml);
- h) los pacientes que actualmente o recientemente (dentro de los seis meses) han estado bajo otros tipos de terapia inmunosupresora.

Diagnóstico paraclínico

Pruebas rápidas: útiles para detectar la infección como causa de brotes. Son pruebas de detección de antígenos, en general por inmunofluorescencia, técnicas inmunoenzimáticas o inmunocromatográficas, con resultado en poco tiempo pero con una baja sensibilidad —de aproximadamente un 60%— si bien la especificidad es elevada —de un 98%—. Por lo general, la sensibilidad es aún menor en adultos (50%, aproximadamente) y más baja para influenza B que para influenza A. La sensibilidad de la inmunofluorescencia en muestras respiratorias es mejor que el test rápido inmunocromatográfico.

Estas técnicas no permiten la subtipificación, pero **en nuestra situación epidemiológica actual un resultado de Influenza A positivo debe ser considerado como un H1N1 pandémico.**

Dado la baja sensibilidad global de las técnicas mencionadas, **un resultado negativo NO excluye el diagnóstico de gripe en un paciente con diagnóstico de sospecha.**

Estudios moleculares: más precisos, pero pueden demorar más, si bien hoy se cuenta con estudios de PCR *real time*. Las muestras respiratorias que son aceptables para estos estudios dependerán del tipo de ensayo molecular que se realice, pero en general será un aspirado nasofaríngeo, un lavado bronquioalveolar o un hisopado nasofaríngeo (este último deberá ser recolectado con hisopos adecuados de dacrón o náilon o rayón con mango de plástico o metal flexible y con medio de transporte viral).

TRATAMIENTO

Persiste un gran debate sobre los resultados de los meta-análisis respecto a la eficacia del oseltamivir en distintas situaciones y distintos grupos de pacientes. Estos estudios han confirmado que el oseltamivir reduce la duración de los síntomas en adultos y adolescentes y probablemente lo haga en los niños. Otros estudios han mostrado que el uso temprano de oseltamivir en adultos y adolescentes reduce la indicación de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas, y reduce la frecuencia de internación por todas las causas.

Existe evidencia de menor calidad, derivada de estudios observacionales, en cuanto a que los antivirales pueden reducir el riesgo de muerte en pacientes con gripe complicada y/o grave, en especial iniciados precozmente. Ante esta evidencia, es importante que los médicos que tratan a estos pacientes prescriban los antivirales en forma adecuada. La principal consigna es que *su uso debe ser precoz, en particular en pacientes con sospecha de gripe o gripe confirmada que pertenezcan a grupos de riesgo, o que tengan gripe complicada y/o grave, o que evoluciona con progresión de los síntomas.*

Paciente ambulatorio

En pacientes ambulatorios con enfermedad leve, los ensayos aleatorizados y controlados han demostrado que los antivirales pueden reducir la duración de los síntomas de la gripe A y la enfermedad no complicada B por aproximadamente 1 día cuando se administra dentro de las 48 horas de la aparición de los síntomas. Por lo tanto, en esta población su uso no muestra un beneficio de gran impacto en la salud, en relación a los costos.

Paciente hospitalizado (gripe complicada y/o grave)

No hay estudios aleatorizados y controlados que contemplen el tratamiento de pacientes con gripe

hospitalizados o graves. Sin embargo, los estudios observacionales realizados en pacientes con gripe complicada y/o grave evidencian su beneficio tanto en el inicio temprano del tratamiento antiviral (<2 días de la aparición de la enfermedad) como con el tratamiento iniciado hasta 5 días después del comienzo del cuadro.

Recomendación

Considerando estos elementos, la OMS y otras agencias internacionales y nacionales siguen recomendando el tratamiento antiviral con un inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) tan pronto como sea posible para los pacientes con infección confirmada o sospechada por influenza A H1N1 pandémico, H5N1 o H7N9. **Se destaca que el tratamiento antiviral no debe retrasarse mientras que los resultados de pruebas de laboratorio están pendientes.**

La situación epidemiológica regional y local están mostrando una alta circulación de Influenza A H1N1 2009 pandémico. Los estudios de sensibilidad de este virus en el invierno 2015–2016 en EUA, y también datos preliminares de Argentina, muestran una alta sensibilidad a los inhibidores de neuraminidasa aprobados para su uso por la FDA. Los antivirales amantadina y rimantadina no son efectivos para este virus y no deben indicarse.

Los inhibidores de neuraminidasa en uso y recomendados a nivel mundial son: zanamivir, peramivir y oseltamivir. En Uruguay se dispone de *oseltamivir*.

Oseltamivir

Es el antiviral disponible en Uruguay para el tratamiento de los virus influenza. Es un inhibidor selectivo de las neuraminidasas, que es una glicoproteína presente en la envoltura de la cápside del virus. Esta enzima es esencial para la proliferación del virus y su infectividad. El oseltamivir tiene acción

sobre cepas de virus influenza A y B, en particular A H1N1 pandémico. Se administra en forma de fosfato. Tiene buena absorción en el tubo digestivo después de la administración oral del profármaco profármaco y se transforma ampliamente en su metabolito activo por las esterasas hepáticas.

El 75% de la dosis oral llega a la circulación general en forma del metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Se elimina principalmente (más del 90%) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato por la orina. La insuficiencia renal reduce el aclaramiento del oseltamivir siendo necesaria una reducción de la dosis. En el embarazo es una droga considerada categoría C. No hay interacciones mayores reportadas.

Las reacciones adversas más reportadas son náuseas y vómitos, seguidos de cefaleas. Han habido informes posteriores a su comercialización sobre reacciones graves en la piel y eventos neuropsiquiátricos transitorios y esporádicos.

En cuanto a la **resistencia**, es posible que algunos virus de influenza la adquieran durante el tratamiento antiviral con alguno de estos agentes y sigan siendo susceptibles al zanamivir; esto se ha dado con mayor frecuencia en los virus influenza A H1N1. La resistencia de los virus de influenza a los antivirales también puede ocurrir de manera espontánea, sin exposición conocida a estos fármacos.

Tratamiento: medidas generales

- Higiene de manos (lavado con agua y jabón o uso de soluciones antisépticas con alcohol) por parte del paciente y del personal sanitario, acompañadas de medidas de higiene general.
- Ambiente idealmente aislado, en lo posible pieza individual. En caso de compartir el ambiente se recomienda utilización de máscara de tipo quirúrgico y una separación de más de 1,5 metros de otros pacientes.
- Evitar contaminantes ambientales. Para mantener una temperatura estable y reducir las necesidades de calefacción, se aconseja evitar la pérdida de calor por ventanas o puertas.
- Aplicación de etiqueta de tos, la cual incluye cubrir con pañuelos desechables boca y nariz al toser o estornudar, o como alternativa cubrir boca y nariz con antebrazo. Descartar inmediatamente el pañuelo y realizar higiene de manos. Por la fácil disponibilidad se recomienda la utilización de dispensadores individuales de alcohol-gel por parte de los pacientes, acompañantes y familiares y personal de salud.
- Hidratación adecuada.
- Antipiréticos para el manejo de la fiebre, preferentemente paracetamol o ibuprofeno.
- El ácido acetilsalicílico está contraindicado en menores de 15 años.
- Reposo domiciliario según criterio médico y evitar actividad física mientras persiste la fiebre y los síntomas generales.
- Educar para consultar precozmente ante agravamiento de síntomas.
- Estratificar al paciente para determinar necesidad de hospitalización, internación domiciliaria, seguimiento ambulatorio e inicio de antivirales.

Aspectos prácticos del tratamiento

- Independientemente del planteo de gripe, si el paciente tiene una neumonía se debe asociar al antiviral un antibiótico dado que el diagnóstico diferencial será de una neumonía bacteriana, o también por la posibilidad de coinfección bacteriana.
- El juicio clínico basado en las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad y el tiempo desde el inicio de los síntomas son factores importantes en las decisiones de tratamiento.
- El tratamiento antiviral se debe realizar tan pronto como sea posible para todas las personas con sospecha o confirmación de gripe que requieren hospitalización o que tienen una enfermedad progresiva, grave o complicada independientemente de su estado de salud o vacunación previa.
- El tratamiento no debe retrasarse mientras se esperan los resultados de las pruebas de diagnóstico virológico.
- Los pacientes con sospecha de gripe deben com-

pletar el tratamiento antiviral, independientemente de los resultados negativos de las pruebas iniciales, salvo que se confirme un diagnóstico alternativo.

- En los pacientes ambulatorios se recomienda el tratamiento antiviral con un inhibidor de la neuraminidasa a las personas con sospecha o gripe confirmada que tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones debido a su edad o condiciones médicas subyacentes.
- Todos los pacientes deben ser informados de los síntomas de la gripe complicada e indicar la reconsulta en los caso de persistencia por más de 5 días o peoría de síntomas.
- No se debe aumentar la dosis en obesos ni en graves dado que no se evidenció un mayor beneficio con dosis mayores.
- Se debe ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal crónica según *clearance* de creatinina.
- La duración del tratamiento está supeditada a la situación clínica del paciente.

Los pacientes en estado crítico así como los inmunodeprimidos pueden experimentar una replicación prolongada del virus de la gripe.

Los criterios clínicos sumado a estudios de muestras de las vías respiratorias inferiores realizados mediante la técnica de reacción en cadena reversa de la polimerasa transcriptasa en tiempo real (RT-PCR) deben guiar las decisiones de considerar los regímenes de tratamiento de mayor duración en pacientes con enfermedad grave y prolongada así como en inmunodeprimidos.

Tratamiento de la gripe no complicada

1. *Personas previamente sanas* (con exclusión de las mujeres embarazadas):
 - No tratamiento antiviral, a menos que considere que el paciente corre riesgo de desarrollar complicaciones graves por la gripe y en tal caso sólo si el cuadro tiene menos de 48 horas de inicio de síntomas.
 - Oseltamivir 75 mg cada 12 horas vía oral por 5 días.
 - Sugerir: no concurrir a trabajo o centro de es-

tudios, reposo relativo, tratar los síntomas, evitar el contacto con otras personas, explicar signos y síntomas de reconsulta.

2. *Personas con factores de riesgo:*

- Oseltamivir 75 mg cada 12 horas vía oral por 5 días.
- No esperar a confirmación de laboratorio. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente antes de 48 horas de inicio de síntomas.
- Debe realizarse control evolutivo. Considerar internación domiciliaria u hospitalización.

3. *Embarazadas o hasta 4 semanas post-parto:*

- Oseltamivir 75 mg cada 12 horas vía oral por 5 días.
- No esperar a confirmación de laboratorio. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente antes de 48 horas de inicio de síntomas, si bien hay evidencia de beneficio con reducción del riesgo de mortalidad si se inicia incluso hasta cinco días después de la aparición de los síntomas.

4. *Pacientes con inmunosupresión grave:*

- Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días, pudiendo considerarse un aumento de la duración dado que se ha visto una replicación más prolongada del virus.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente antes de 48 horas de inicio de síntomas. Hay evidencia de beneficio con reducción del riesgo de mortalidad si se inicia incluso hasta cinco días después de la aparición de los síntomas.

Tratamiento de la gripe complicada

Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días, pudiendo considerarse un aumento de la duración dado que se ha visto una replicación más prolongada del virus.

Todos los pacientes con gripe complicada deben recibir tratamiento.

En general deben ser hospitalizados.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible y no debe esperarse la confirmación del laboratorio, idealmente antes de 48 horas de inicio

de síntomas. Hay evidencia de beneficio con reducción del riesgo de mortalidad si se inicia incluso hasta 5 días después de la aparición de los síntomas.

Es recomendable realizar una prueba rápida para los virus respiratorios incluyendo la gripe para todos los pacientes que cumplen los criterios clínicos de infección complicada.

Una historia de inmunización contra la gripe no excluye la gripe como un posible diagnóstico.

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.

Sería recomendable contar con una prueba de resistencia a antiviral en pacientes que no responden al cabo de cinco días de tratamiento.

Tratamiento de la gripe grave

Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por vía enteral, al menos 10 días pudiendo considerarse un aumento de la duración dado que se ha visto una replicación más prolongada del virus.

Si bien los principios son los mismos que para la gripe complicada, se desconoce la duración óptima.

El tratamiento de primera línea sigue siendo el oseltamivir por vía enteral y existe evidencia de que debe utilizarse la dosis de oseltamivir estándar, que se absorbe de manera adecuada.

De estar disponible se podría considerar el uso de zanamivir intravenoso, o peramivir por vía intravenosa, en pacientes que no toleran o no absorben el oseltamivir oral, o administrado por vía enteral por estasis gástrica posible o confirmada, absorción incorrecta o sangrado gastrointestinal.

Profilaxis con antivirales

Oseltamivir 75 mg una vez por día por 10 días, máximo por 6 semanas.

El uso indiscriminado de la quimioprofilaxis podría promover la resistencia a los medicamentos antivirales o reducir las disponibilidades de estos medicamentos para el tratamiento de personas con mayor riesgo de complicaciones por la gripe o quienes están gravemente enfermos. Por ello se debe considerar y realizar sólo en personas en riesgo.

La profilaxis post-exposición debe indicarse si el contacto no está adecuadamente protegido por la vacunación, es decir, en las situaciones siguientes:

- personas con alto riesgo de desarrollar complicaciones a causa de esta infección durante las primeras dos semanas luego de la vacunación que estuvieron expuestos en ese período a una persona infectada;
- personas con alto riesgo de complicaciones por gripe que no pueden recibir la vacuna debido a una contraindicación luego de estar expuestas a una persona infectada;

- brote localizado, en este caso es independientemente del estado de vacunación.

El antiviral debe ser tomado cada día durante el período de la exposición potencial a una persona con gripe. Para las personas que reciben quimioprofilaxis antiviral luego de la vacuna inactivada contra la gripe, la duración recomendada es hasta el desarrollo de la inmunidad después de la vacunación (el desarrollo de los anticuerpos luego de recibir la vacuna tarda alrededor de dos semanas en adultos y puede tomar más tiempo en niños según la edad y el historial de vacunación).

No se recomienda la quimioprofilaxis antiviral si han pasado más de 48 horas desde la primera exposición a una persona infectada.

Se debe indicar a los pacientes que reciben quimioprofilaxis a someterse a una evaluación médica si desarrollan signos y síntomas de enfermedad respiratoria febril que puede indicar el inicio de gripe.

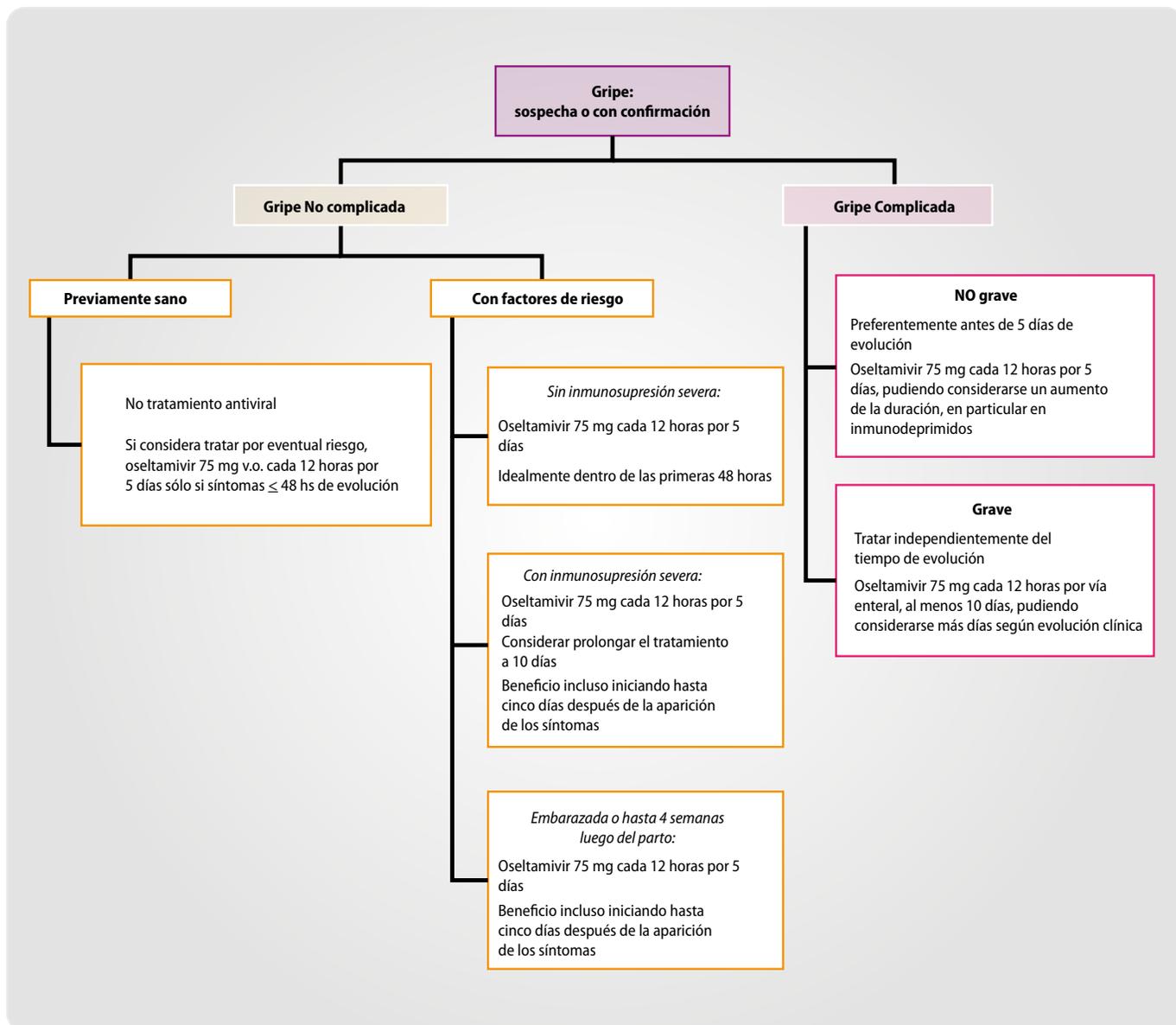


Figura 1.

Tratamiento con antivirales (ver texto)

Referencias

1. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza (2015–16) Version 6.0, September 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-treatment-and-prophylaxis-using-anti-viral-agents>
2. The use of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza : PHE summary of current guidance for healthcare professionals. <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-treatment-and-prophylaxis-using-anti-viral-agents>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for influenza: guidance on the use of influenza antiviral agents. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. (accessed March 5, 2014)
4. Dobson J, Whitley R, Pocock S, Monto A. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729–37.
5. Muthuri, SG, Venkatesan, S, Myles, PR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):395–404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
6. Tom Jefferson, Mark Jones, Peter Dosh, Elizabeth A Spencer, Igho Onakpoya, Carl J Heneghan. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
7. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3039 doi: 10.1136/bmj.f3039.
8. Louie JK et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*.2012 Nov;55(9):1198–204. doi: 10.1093/cid/cis636.
9. Siston AM, et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525. doi:10.1001/jama.2010.479.
10. Hurt A, Kelly. Debate Regarding Oseltamivir Use for Seasonal and Pandemic Influenza. *Em Infect Dis* 2016;22:949–55.
11. [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Presentaci%C3%B3n_IRAG_Plan_Invierno_19Mayo2016%20\(1\).pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Presentaci%C3%B3n_IRAG_Plan_Invierno_19Mayo2016%20(1).pdf)



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Dirección:
4º piso Av. A. Navarro 3051. Montevideo, 11600. Uruguay
Teléfono: (598) 24876981. Fax: (598) 24876981
Twitter: @Infectologia_uy
Sitio web: www.infectologia.edu.uy