

Gripe grave en paciente inmunodeprimido

Dra. Cecilia Villarino

Prof. Adj. Daniela Paciel

17 de junio 2016



HISTORIA CLÍNICA

69 años, hombre

FI 14/5/2016 (Día 0)

AP:

Síndrome mielodisplásico con neutropenia aislada leve

IPSS de bajo riesgo (< 5% blastos y cariotipo normal)

Poliomelitis en la infancia

Colopatía diverticular

No tabaquista

Sobrepeso

AI: No vacuna antigripal ni antineumocócica

AA: Hijos y esposa cursaron cuadro de impregnación viral



EA:

Comienza diez días antes con tos seca

Tres días antes de la consulta fiebre hasta 40º axilar

Agrega disnea progresiva.

No rinitis, no odinofagia, no artromialgias, no cefalea.

Consulta en emergencia

Se constata paciente febril, polipneico, saturación VEA 92%

Estertores subcrepitantes en base derecha



Paraclínica al ingreso

GB 6600
Neu 3580
Linf 1410
Plaq 99000
Hb 14,5 g/dl
Hto 48 %

Azoemia 34 g/dl
Creatinina 0,83 mg/dl
Na 135 mEq/L
K 3.4 mEq/L

BT 0,69 mg/dl
BD 0,23 mg/dl
TGO 29 U/L
TGP 14 U/L
FA 98 U/L
GGT 41 U/L
LDH 562 U/L
TP 70%

Gasometría arterial VEA

VES 42 mm
PCR 186 mg/L
PCT 0.16 ng/ml

pH 7.48
PaO2 65 mmHg
PaCO2 35 mmHg
HCO3 27

Ag neumocócico en
orina negativo

HC

UC

Bacteriológico de
expectoración



Rx Tx día 0



Con planteo de NAC Se inicia Ampicilina sulbactam iv 1,5 gr cada 6 horas
Ingresa a sala.

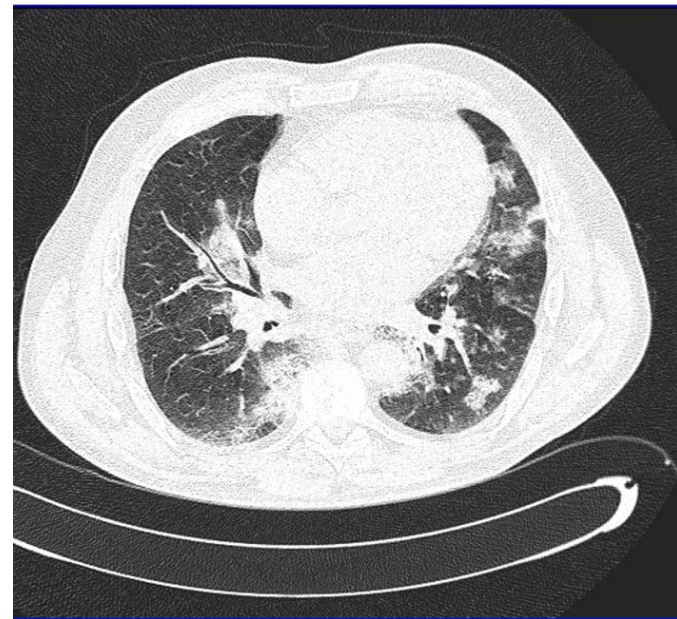
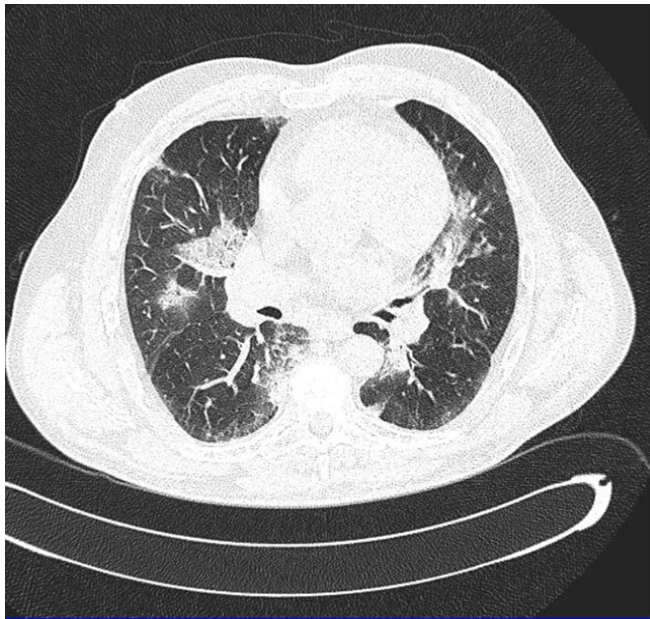
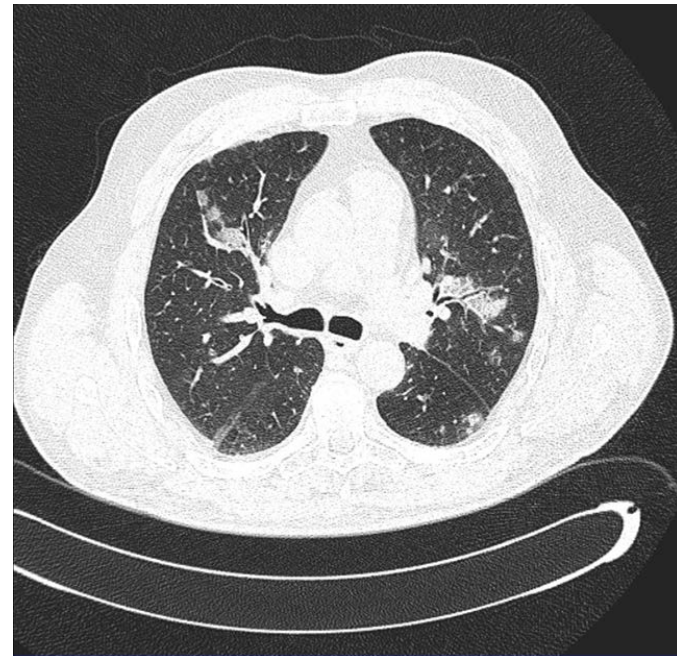
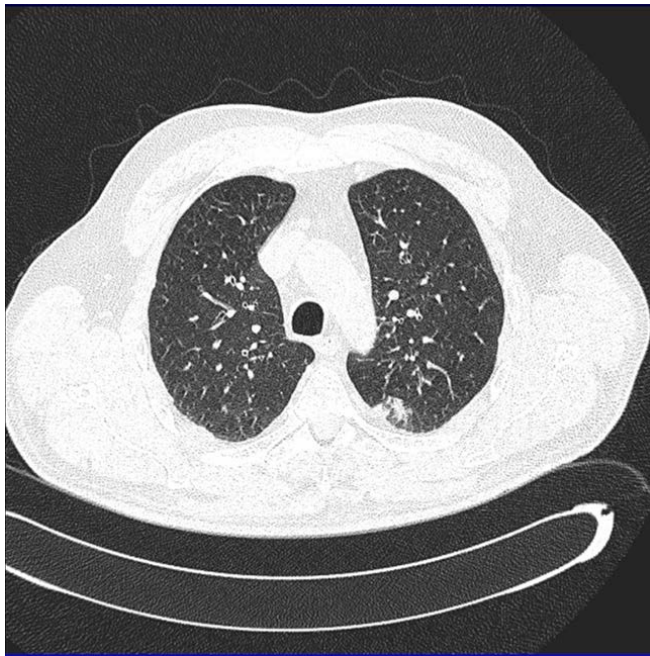
Reevaluado el día 1 por hematología plantean NAC en inmunodeprimido.

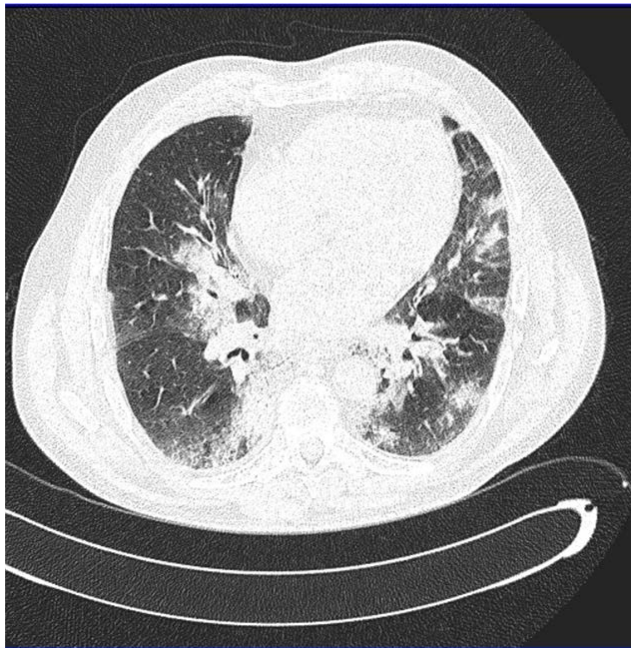
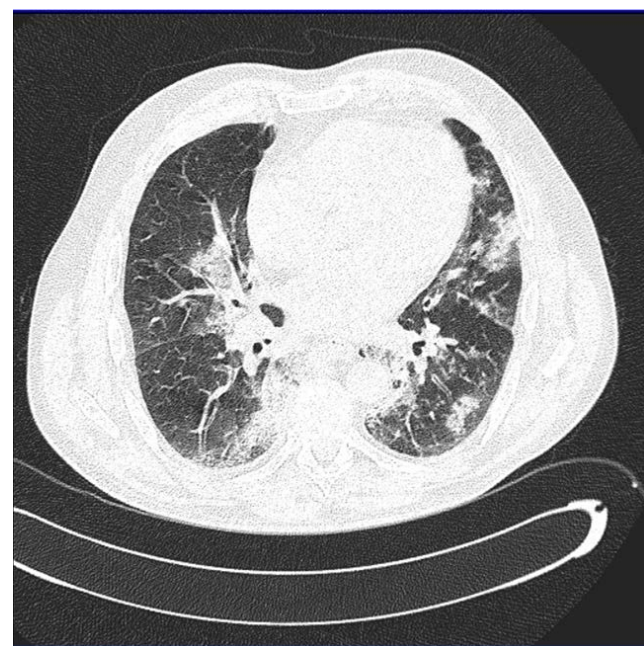
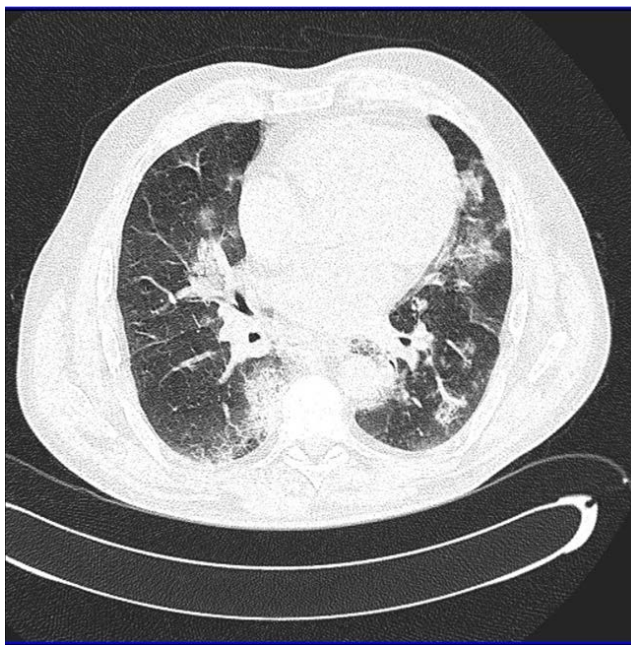
Conducta:

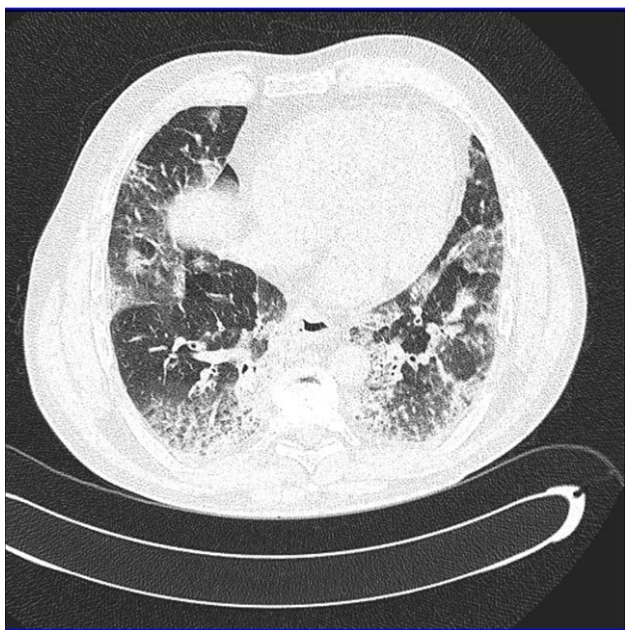
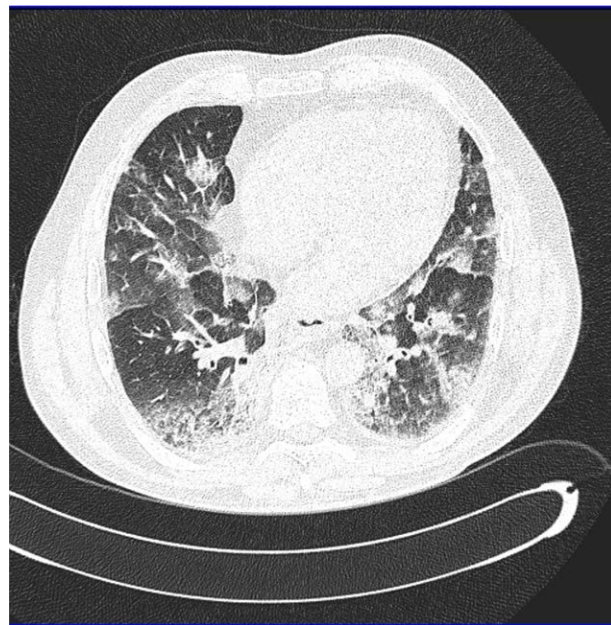
Rotan el plan a Ceftazidime 1g i.v. cada 8 hs + Amikacina 500 mg i.v. cada 12 hs

Profilaxis con SXT, Fluconazol y Aciclovir

Se solicita TC de tórax







TC Tórax:

Estudio con dificultades técnicas por los movimientos respiratorios.

Múltiples áreas en vidrio deslustrado con engrosamiento de los septos, a predominio perihiliar bilateral, sectores basales de ambos lóbulos inferiores y lateral de LII. En algunos sectores tienden a confluir determinando áreas de consolidación del parénquima.

A nivel de los segmentos posteriores de ambos lóbulos superiores pequeñas áreas en vidrio deslustrado que también presentan tendencia a la consolidación.

No derrame pleural.

Aumento del número de ganglios a nivel mediastinal.



Día 2 peoría de insuficiencia respiratoria

MBF pH 7.40 P02 63 mmHg PC02 40 mmHg

Ingresa a Cuidado Intermedio

Se inicia VMNI

Se agrega oseltamivir al plan

Se mantiene CAZ + AK

Se realiza FBC: Bacteriológico, micológico, IFD PCP , Genexpert para TB.

Buena adaptación inicial a la VNI que se alterna con MBF durante 48 hs. Agrega expectoración hemática.

Se reevalúa en conjunto con equipo de Enfermedades Infecciosas.



Planteos

Neumopatía aguda-subaguda comunitaria con elementos de gravedad en paciente inmunodeprimido con AA de IRA y contexto epidemiológico de gripe estacional, no vacunado, destacándose evolución en dos tiempos.

Etiologías:

- 1) Bacteriana - Neumococo
- 2) Influenza o viral de otras causas
- 3) Otros: PCP y otras micosis alejado, atípicos

Se sugiere:

>Tratamiento

_Rotar plan a Piperacilina Tazobactam + claritromicina o moxifloxacin.

_De no estar disponible agregar Claritromicina al plan

>Estudios

_Galactomanano en sangre

_Panel viral (biología molecular para virus respiratorios)

_Serología atípicos



Día 4

Peoría franca de la insuficiencia respiratoria que requiere ARM invasiva.

Ingresa a CTI.

IR severa tipo II con PAFI <100. Requiere MRA y ventilación en decúbito prono.

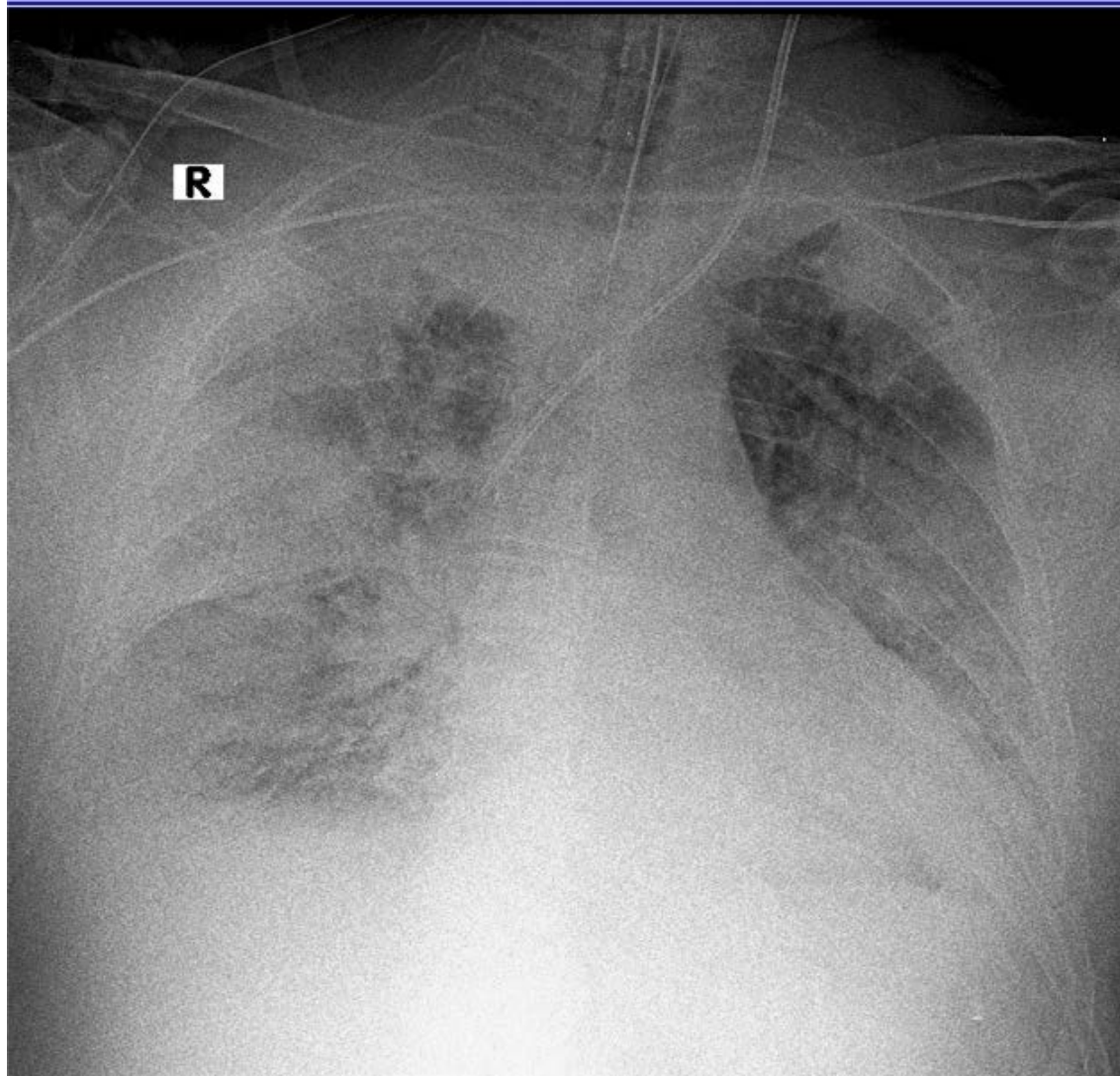
DOM hemodinámica y renal que evoluciona a shock séptico e IRA oligoanúrica.

Peoría por evolución de infección inicial o infección nosocomial sobreagregada?

Bacteriana o fúngica ? (remodelación hospitalaria)



Día 4: Ingreso a CTI



Tratamiento:

_Moxifloxacina 400 mg i.v. Cada 12 hs

_Claritromicina 500 mg i.v. Cada 12 hs

_Trimetoprim/Sulfametoxazol i.v c 6 hs a 15 mg/Kg/día

_Anfotericina B 50 mg i.v. Cada 24 hs

_Oseltamivir 75 mg cada 12 hs por SNG



Resultados microbiológicos

Se reciben el día 5

Lavado bronquiolo alveolar:

Bacteriológico directo PMN no bacterias. Cultivo <10000 UFC/ml de flora no patógena

Micológico informe preliminar negativo

IFD PCP negativa se suspende TMP/ SXT

Genexpert negativo para M. Tuberculosis complex

Pendientes baciloscopías

Hemocultivos negativos

Urocultivo negativo



Hisopado nasal:

Influenza A positivo

Subtipo H1 N1v positivo

Técnica RT-PCR en tiempo real



Dado situación de gravedad y en vistas a resultados microbiológicos pendientes se decide mantener todos los tratamientos antimicrobianos instituidos

Día 7:

Evoluciona con peoría de las disfunciones hemodinámica y renal.

Se rota a decúbito supino y se inicia TRR.

Día 9:

Shock con requerimientos progresivos de NA y adrenalina.

PCT 8.8

Se plantea infección nosocomial sobreagregada.

Focos probables: Respiratorio- NAV/ Catéter/Urinario

Colistin 200 mg carga y 100 mg c. 12 hs + Cefepime 2g i.v. cada 12 hs empíricos. Se mantiene oseltamivir y Anfotericina B.

Día 10: Fallece

Otros resultados microbiológicos

Día 6

HC negativos

UC negativo

AT negativo

Día 9

HC negativos

UC negativo

Ag. Galactomanano en suero 0.6 ng/ml (indeterminado)

Serología *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *chlamydophila psitacci*, *Legionella Pneumophila* y *Coxiella burnetti* negativas



Día	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Em	SALA	CI	CI	CI	CTI	CTI	CTI	CTI	CTI	CTI
T Ax		37	37.7	36.6	37.8	37.4	37.5	37.5	38	39.7	38
GB	6600		3180		3060	3630	4650	9400	7670	6210	4160
Neut	3580		1680		1380	2350	3390	8240	6040	1530	2470
Linf	1410		670		1240	590	940	520	510	610	620
Plaq	99000		78000		74000	82000		119000	91000	100000	71000
PCR				186							
PCT	0.16	0.20					0.16				8.8
Azo	34				39	31	30	67	112	127	165
Crea	0.83				0.63	0.62	0.55	2.4	4.60	5.31	6.6
	SAM	CAZ	CAZ	CAZ	CAZ	CAZ	PTZ/AK	Moxi	Moxi	Moxi	Colistin
		AK	AK	AK	AK	AK	CLA	CLA	CLA	CLA	CEP
			Osetla	Osetla	Osetla	Osetla	Osetla	Osetla	Osetla	Osetla	Osetla
						AMB	AMB	AMB	AMB	AMB	AMB



En suma:

Hombre, 69 años, inmunodeprimido, con AA de IRA y contexto epidemiológico de gripe estacional, no vacunado.

Cuadro de 10 días de evolución de tos agregando fiebre e insuficiencia respiratoria, destacándose compromiso radiológico intersticial bilateral.

Planteo de NAC con insuficiencia respiratoria inicial que posteriormente evoluciona a la peoría, requiriendo VM.

Agrega shock séptico e IRA severa.

Se confirma diagnóstico de gripe por virus Influenza A H1N1.

Posible sobreinfección nosocomial.

Fallece al décimo día de ingreso.



Revisión GRIPE



Orden de la revisión

- Virus Influenza - A H1N1
- Epidemiología – pandemia 2009 - Uruguay
- Prevención – Vacunas
- Diagnóstico - Muestras
- Tratamiento – en paciente crítico



INFLUENZA

Familia Orthomyxoviridae
Virus RNA de cadena negativa

Tipos A, B y C

Tipo C poca importancia clínica

A y B tienen 8 genes que codifican 10 proteínas
Incluyendo Hemaglutininas y Neuraminidasas de
Superficie.

16 HA y 9 NA subtipos se han descrito.

En el siglo 20 circularon fundamentalmente

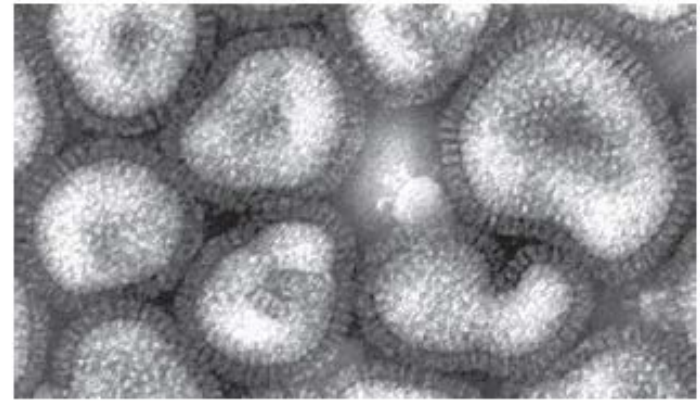
A(H1N1); A(H1N2); A(H2N2); and A(H3N2)

Todos los subtipos de Infuenza A fueron aislados en
aves y algunos en mamíferos.

Influenza B casi exclusivo de humanos

Drifts / Shifts

FIGURE 1.A-1
Electron micrograph of influenza type A
viruses^a



| MANUAL FOR THE LABORATORY DIAGNOSIS AND VIROLOGICAL SURVEILLANCE OF INFLUENZA

Análisis Multicéntrico-SUMI Influenza A H1N1

Bello G; Lopetegui A ; Medina J; et al. Infección respiratoria aguda grave por influenza H1N1 y su impacto en las unidades de cuidados intensivos del Uruguay. *Paciente Crítico*, **2010** (18) 2: 43 – 52.

Prospectivo-retrospectivo, observacional, multicéntrico.

Inclusión: Pacientes en UCI con IRAG / sospecha de Influenza.

Julio 2009-Setiembre 2009

30 UCIs N: 292 pacientes

Mortalidad 35.3% (103)

Edad, Mediana (P25 – P75) : 44 (29-58)

APACHE II a las 24hs, Mediana (P25 P75) : 16 (10 – 22)

ARM invasiva en algún momento de la evol 69.3%

Confirmación PCR H1N1 28.4%

Tratados con oseltamivir 85.4 %

Coinfección, n=55/292 (18.8%) 78% *S.pneumoniae*

Análisis multivariante de Mortalidad

VARIABLES	VALOR P	OR (IC 95%)
SHOCK	0.039	1.95 (1.03-3.68)
PAFI AL INGRESO < 200	0.033	2.11 (1.06-4.20)
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	0.023	2.75 (1.15-6.56)



Vacuna antigripal

Trivalente:

A/California/7/2009 (H1N1)

A/ Hong Kong/4801/2014 (H3N2)

B/Brisbane/60/2008 (Linaje Victoria).

MSP

Cobertura > 90%

Cuadrivalente:

B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

Pérez Sartori G et al. Vacunación contra la Gripe en el año 2016. Accesible en:
file:///C:/Users/Usuario/Downloads/actualizacion_clinfec_18may2016_1.pdf



Diagnóstico clínico: Aparición brusca de

- _ Fiebre $\geq 38.5^{\circ}$ axilar
- _ Tos
- _ Uno o más: mialgias, odinofagia, cefalea

GRIPE NO COMPLICADA

Fiebre
Cefalea
Malestar general
Coriza
Artromialgias
Síntomas
gastrointestinales

GRIPE COMPLICADA

Requiere ingreso hospitalario
y/o
Síntomas y signos de
infección del tracto resp
inferior (disnea, hipoxemia,
crepitantes, infiltrado
radiológico pulmonar)
y/o
exacerbación significativa de
una condición médica previa

GRIPE GRAVE

Evidencia de
compromiso del tracto
resp inferior con:

I Resp severa
SDRA
Shock
Miocarditis
Rabdomiólisis
Eventual sobreinfección
bacteriana



FACTORES DE RIESGO PARA GRIPE COMPLICADA

Embarazadas en cualquier edad gestacional (hasta 4 sem post parto)

Niños < 5 años

Adultos < 65

Enfermedad crónica: pulmonar, cardíaca, renal, neurológica, metabólica.

Obesidad (especialmente IMC>40)

<18 años en tto prolongado con AAS

Inmunosupresión severa

- Inmunodeficiencia primaria grave
- QT o RT actual o reciente (seis meses previos)
- Receptores de transplante de órgano sólido en tto inmunosupresor
- Receptores de TMO que reciben o recibieron tto inmunosupresor en los 12 meses previos
- Enfermedad injerto vs huésped
- Corticoides sistémicos por más de una semana y hasta tres meses de suspendido
- VIH con CD4<200/ml o mm3???
- Terapia inmunosupresora actual o en los seis meses previos



TOMA DE MUESTRA Y TRANSPORTE

Hisopos de dacrón, rayón o nailon con mango plástico o de metal flexible.

No hisopos de algodón o mango de madera.

Transporte adecuado para virus.

Traslado lo antes posible al laboratorio.

Conservar a 4°C si no es posible el traslado inmediato.



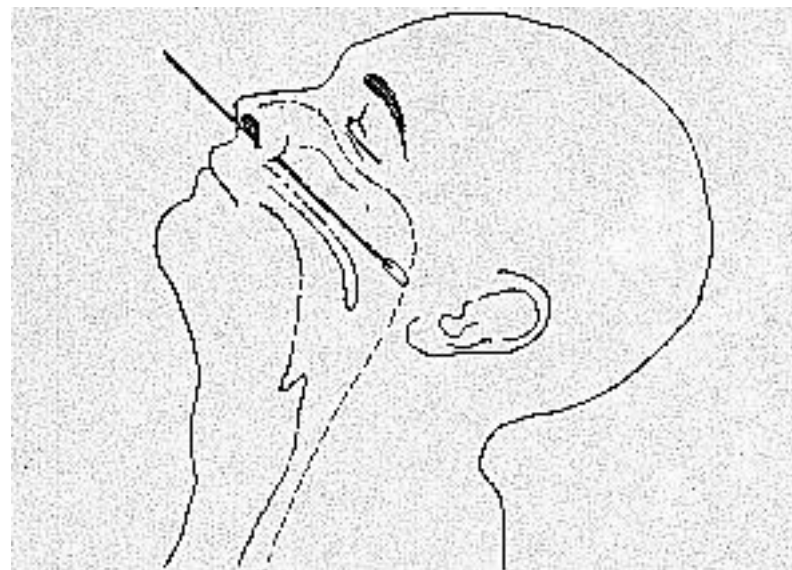
TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

Hisopado nasal (incline la cabeza, introduzca el hisopo por una narina hasta un cornete, deténgase unos segundos, retire rotando, repita el procedimiento por la otra narina)

Hisopado faríngeo (ambas amígdalas y faringe)

Hisopado nasofaríngeo (dos hisopos)

Aspirado nasofaríngeo



TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR

LBA

Aspirado traqueal

Biopsia de pulmón

Diagnostico paraclínico:

- *Pruebas rápidas:*

- _pruebas de detección de antígenos, por inmunofluorescencia, inmunoenzimáticas o inmunocromatograficas

- _Sensibilidad baja 60 %

- _no permiten la subtipificación : considerar para la práctica si positivo Influenza A debe ser considerado como un H1N1 pandémico en la situación actual.

- _resultado negativo NO excluye el diagnóstico de gripe

- *Estudios moleculares:* considerar en pacientes graves

- _más precisos

- _más costosos. No disponibles en todos los laboratorios.

- _posibilidad de otros diagnósticos diferenciales según el tipo de panel utilizado

- _Importancia de la correcta toma de muestra y condiciones de traslado



GRIPE EN EL PACIENTE CRITICO

Tratamiento con antivirales

Prof. Adj. Dra Daniela Paciel
17 de junio 2016



Tratamiento Antiviral en la Gripe

- Debate persistente sobre efectos beneficiosos de antivirales
- Los estudios disponibles: financiados por la industria o claro conflicto de interés
- Sobre todo por desencadenar un stockpiling masivo en 2009 y 2010.
- Mas de 30 meta-análisis de ECA respecto a la eficacia del oseltamivir en distintas situaciones y distintos grupos de pacientes
- Pero ninguno en pacientes críticos
- En pacientes no críticos:
 - > Acuerdo de metaanálisis: en población previamente sana reduciría la duración de los síntomas en adultos y adolescentes en menos de 1 día, en niños no evidencia suficiente
 - > Controversia: reducción en la indicación de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas y la frecuencia de hospitalización.



Tratamiento de la Gripe en pacientes NO graves

2014: 3 revisiones sistemáticas de ECA controlados con placebo

> Tratamiento de adultos previamente sanos con gripe o gripe-like

> 11 ECA con oseltamivir y 14 ECA con zanamivir

- Tiempo para la mejora de los síntomas fue menor a 1 día
- El beneficio de zanamivir fue similar al uso de medicamentos para alivio sintomático como AINEs
- No hubo un beneficio con respecto a neumonía (confirmada por Rx)
- Las hospitalizaciones no se documentaron o directamente no hubo beneficio
- Eventos adversos:
- Oseltamivir > el NNH de 28 para náuseas y 22 para vómitos
- Informes de vigilancia postmarketing (de frecuencia desconocida) incluyen broncoespasmo con zanamivir y delirio y autolesión con oseltamivir.

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):CD008965.

Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ 2014;348:g2545.

Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ 2014;348:g2547



Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A

Alejandro Rodríguez^{1*}, Emili Díaz¹, Ignacio Martín-Loeches¹, Alberto Sandiumenge¹, Laura Canadell², Juan J. Díaz³, Juan C. Figueira⁴, Asunción Marques⁵, Francisco Álvarez-Lerma⁶, Jordi Vallés⁷, Bárbara Baladín⁸, Fernando García-López⁹, Borja Suberviola¹⁰, Rafael Zaragoza¹¹, Sandra Treffer¹², Juan Bonastre¹³, José Blanquer¹⁴ and Jordi Rello¹² on behalf of the H1N1 SEMICYUC Working Group†

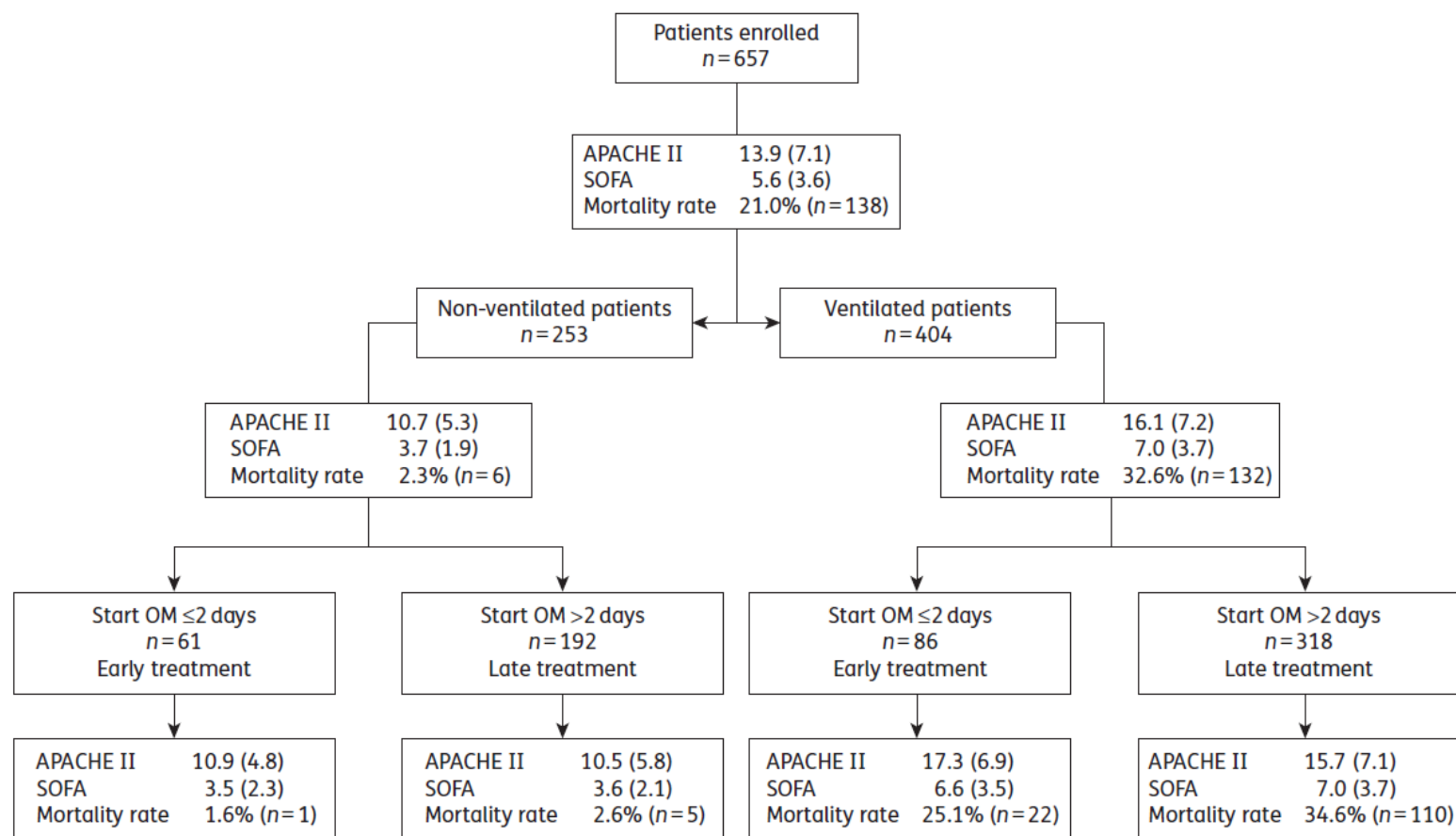


Figure 1. Flowchart of 657 critically ill patients enrolled in the study with 2009 H1N1 virus infection. OM, oseltamivir.

Table 4. Comparison of baseline demographic and clinical characteristics of 385 ventilated patients with 2009 H1N1 virus infection—survivors versus non-survivors

Variable	Survivors (n= 263)	Non-survivors (n= 122)	P value
Age, years, mean (SD)	44.6 (13.9)	48.0 (16.1)	0.11
Male, n (%)	145 (55.1)	78 (63.9)	0.10
APACHE II score at day 1, mean (SD)	14.4 (5.9)	18.4 (7.2)	<0.001
SOFA score at day 1, mean (SD)	6.3 (3.2)	8.0 (3.8)	<0.001
Time between onset of 2009 H1N1 symptoms and hospital admission, days, mean (SD)	4.1 (2.6)	4.0 (2.5)	0.77
Quadrants infiltrated in chest X-ray at ICU admission, mean (SD)	2.4 (1.1)	3.0 (1.0)	<0.001
Co-infection at ICU admission, n (%)	41 (15.6)	31 (25.4)	0.03
Early oseltamivir treatment, n (%)	62 (23.6)	17 (13.9)	0.02
Oseltamivir regimen (300 mg/day) at ICU admission, n (%)	197 (74.9)	89 (73.0)	0.67
Co-morbidities, n (%)			
asthma	28 (10.6)	10 (8.2)	0.58
chronic obstructive pulmonary disease	52 (19.8)	20 (16.4)	0.48
cardiovascular disease	16 (6.1)	13 (10.7)	0.14
haematological disease	9 (3.4)	17 (13.9)	<0.001
pregnancy	13 (4.9)	7 (5.7)	0.80
obesity	103 (39.2)	54 (44.3)	0.36
diabetes mellitus	30 (11.4)	16 (13.1)	0.60
HIV infection	3 (1.1)	3 (2.5)	0.38
neuromuscular disease	10 (3.8)	5 (4.1)	0.98
Shock at ICU admission, n (%)	163 (62.0)	90 (73.8)	0.02
Prone ventilation, n (%)	52 (19.8)	40 (32.8)	<0.05

Table 5. Multivariate analysis (logistic regression) of the impact of early antiviral therapy on mortality in 385 adult ventilated patients with 2009 H1N1 virus infection

Variable	OR	95% CI	P value
Prone ventilation	2.75	1.45–5.23	0.001
Number of quadrants infiltrated in chest X-ray	1.70	1.28–2.25	0.001
APACHE II score (by point)	1.10	1.05–1.14	0.001
Early oseltamivir treatment	0.44	0.21–0.87	0.02



2015:

> revisión sistemática

> Tratamiento con oseltamivir en adultos

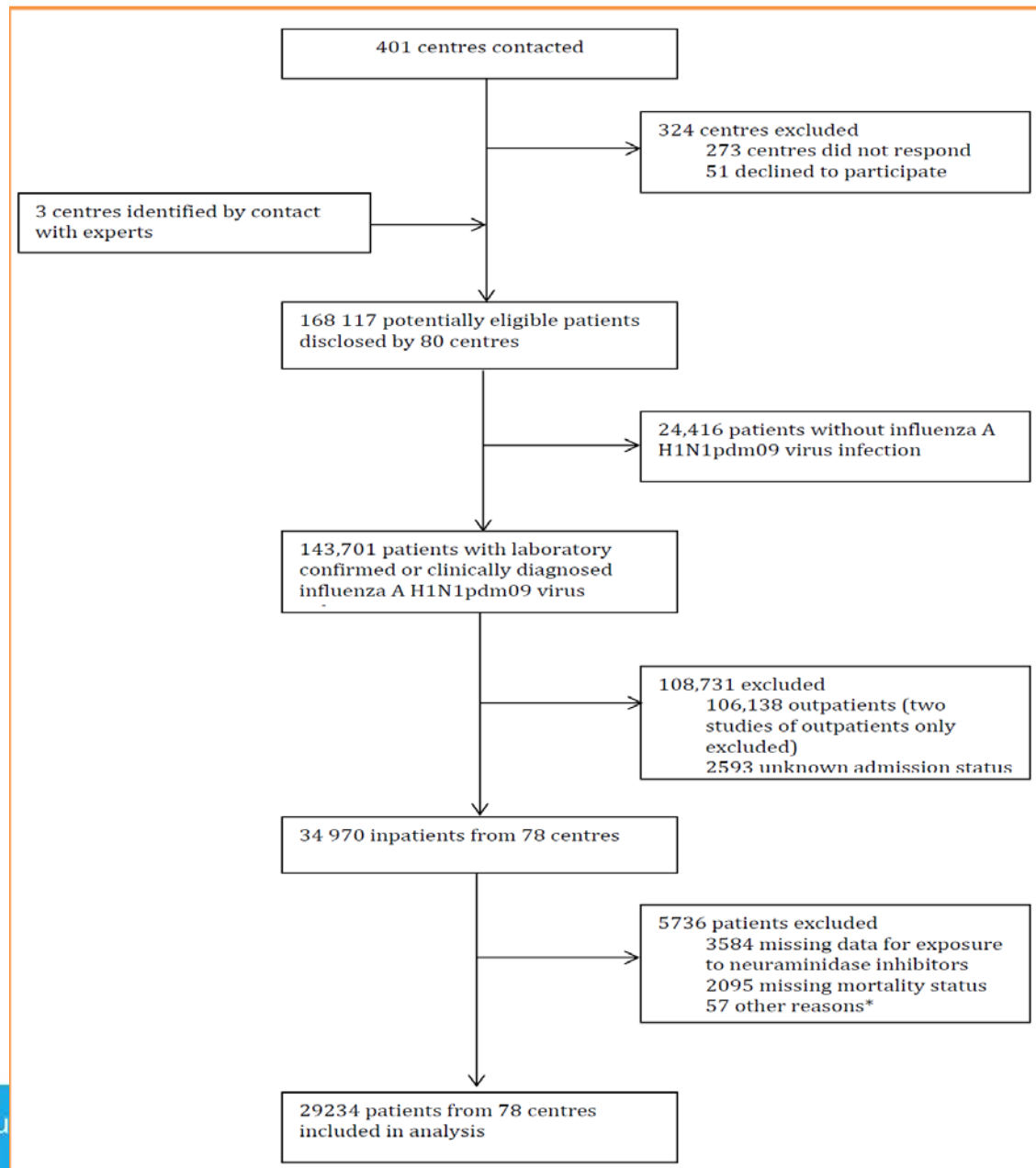
- Alivio rápido de síntomas (1 día).
- Menos complicaciones respiratorias.
- Menos hospitalizaciones.
- La revisión utilizó estudios similares a las del 2014, pero la conclusión se basa en un subgrupo de pacientes con gripe documentada.
- Estudio Financiado por el fabricante de Oseltamivir y 2 de los autores principales tenían una afiliación financiera previa con el mismo

Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015 May 2;385(9979):1729-37.

doi:10.1016/S0140-6736(14)62449-1.



Figure 1: Study flow diagram



Characteristic (denominator)	All hospitalised patients n (%)	Deceased n (%)	Survived n (%)
Number of patients [†]	29,234 (100·0)	2,784 (9·5)	26,450 (90·5)
Other patient outcomes [†]			
Influenza-related pneumonia ^{††} (n=16,551)	7,225 (24·7)	1,035 (37·2)	6,190 (23·4)
Admission to critical care (n=24,435)	6,848 (23·4)	1,957 (70·3)	4,891 (18·5)

Table 2: NAI TREATMENT (AT ANY TIME) VS. NONE

Subgroups	Crude analysis		Adjusted [†] analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Laboratory confirmed or clinically diagnosed (all ages); n=29,234	0·92 (0·81 to 1·05)	0·21	0·81 (0·70 to 0·93)	0·0024
Laboratory confirmed cases (all ages) ; n=25,001	0·94 (0·81 to 1·09)	0·42	0·82 (0·70 to 0·95)	0·0104
Adults (16 years and above) ; n=19,816	0·82 (0·70 to 0·95)	0·0071	0·75 (0·64 to 0·87)	0·0002
Children (below 16 years); n=9,218	1·02 (0·73 to 1·42)	0·90	0·82 (0·58 to 1·17)	0·28
Pregnant women; n=2,166	0·47 (0·24 to 0·90)	0·0228	0·46 (0·23 to 0·89)	0·0215
ICU patients				
Adults (≥16 years); n=5,103	0·74 (0·57 to 0·95)	0·0187	0·72 (0·56 to 0·94)	0·0155
Children (<16 years); n=1,725	0·84 (0·52 to 1·37)	0·49	0·70 (0·42 to 1·16)	0·17

[†]adjusted for treatment propensity (by quintile), corticosteroid use and antibiotic use

Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, 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;2:395-404.



Table 3: EARLY NAI TREATMENT (≤ 2 DAYS AFTER ONSET) VS. LATER (>2 DAYS) OR NONE

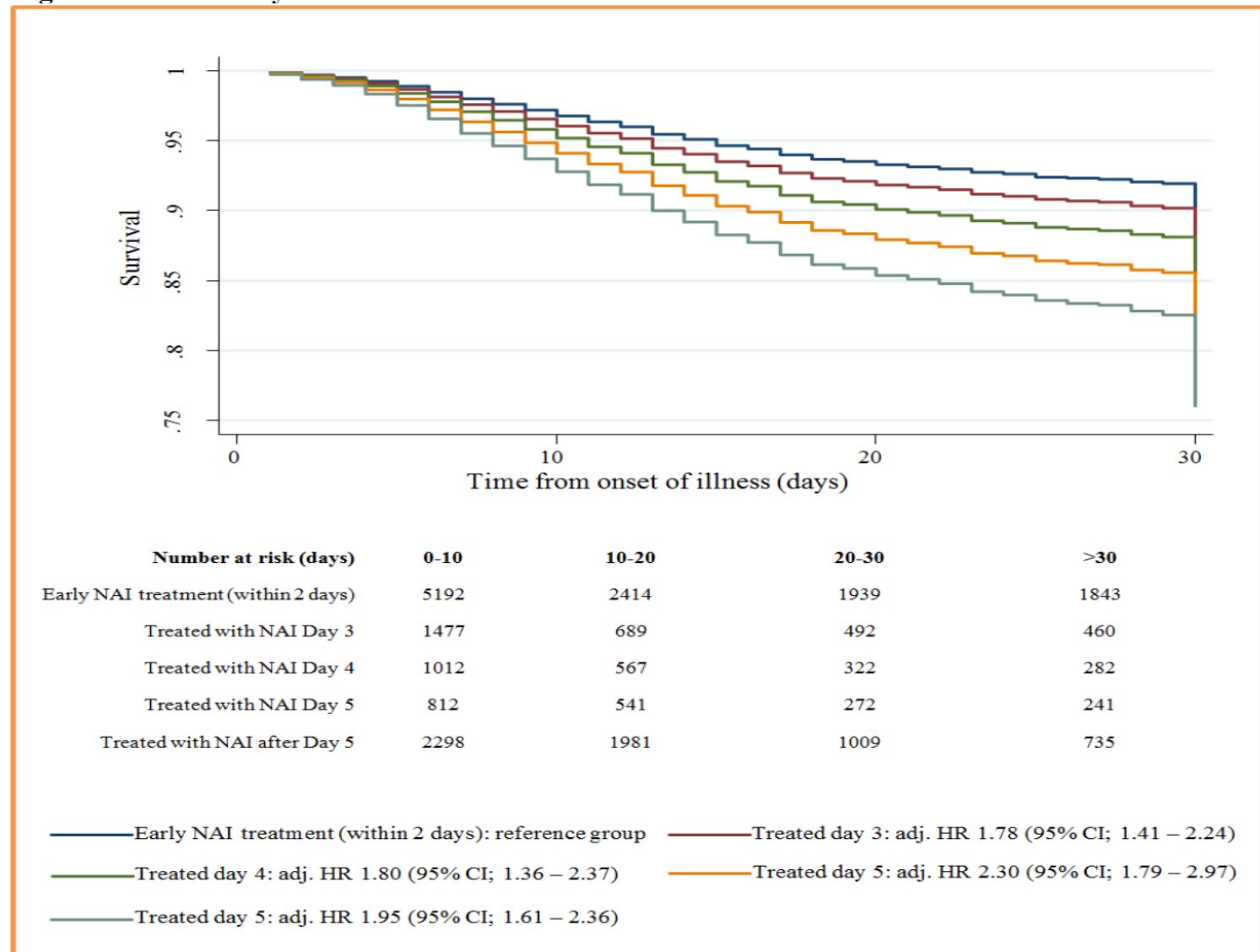
Early treatment vs. Later treatment:				
Subgroups	Crude analysis		Adjusted† analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Laboratory confirmed or clinically diagnosed (all ages); n=13,254	0.36 (0.31 to 0.41)	<0.0001	0.48 (0.41 to 0.56)	<0.0001
Laboratory confirmed cases (all ages) ; n=12,992	0.36 (0.31 to 0.41)	<0.0001	0.48 (0.41 to 0.56)	<0.0001
Adults (16 years and above); n=9,270	0.37 (0.32 to 0.44)	<0.0001	0.45 (0.38 to 0.54)	<0.0001
Children (below 16 years); n=3,899	0.53 (0.35 to 0.80)	0.0026	0.67 (0.44 to 1.03)	0.07
Pregnant women ; n= 917	0.20 (0.09 to 0.46)	0.0002	0.27 (0.11 to 0.63)	0.0026
ICU patients				
Adults (≥ 16 years); n=3,385	0.64 (0.51 – 0.79)	<0.0001	0.62 (0.49 to 0.77)	<0.0001
Children (<16 years); n=683	1.12 (0.63 to 1.99)	0.69	1.15 (0.64 to 2.06)	0.64

Table 4: LATER NAI TREATMENT (>2 DAYS) VS. NONE

Population Subgroups	Crude analysis		Adjusted† analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Laboratory confirmed or clinically diagnosed (all ages); n=17,670	1.27 (1.00 to 1.61)	0.0497	1.20 (0.93 to 1.54)	0.15
Laboratory confirmed cases (all ages); n=14,409	1.25 (0.98 to 1.59)	0.07	1.17 (0.92 to 1.51)	0.21
Adults (16 years and above); n=12,269	1.01 (0.77 to 1.32)	0.94	1.01 (0.76 to 1.33)	0.96
Children (below 16 years); n=5,282	1.34 (0.78 to 2.31)	0.29	1.29 (0.75 to 2.21)	0.36
Pregnant women, n=1,302	0.72 (0.26 to 2.01)	0.53	0.70 (0.24 to 2.06)	0.51
ICU patients				
Adults (≥ 16 years); n=2,977	0.61 (0.43 to 0.86)	0.0045	0.65 (0.46 to 0.93)	0.0183
Children (<16 years); n=644	0.65 (0.32 to 1.36)	0.25	0.75 (0.35 to 1.57)	0.44

†adjusted for treatment propensity quintiles, corticosteroid use and antibiotic use

Figure 2: Survival by time to treatment



HR=hazard ratio. NAI=neuraminidase inhibitor.

*Cox regression shared frailty model (adjusted for treatment propensity and in hospital steroid or antibiotic use)

Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, 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;2:395-404.



Meta análisis de estudios no ECA

78 estudios observacionales en países de 29.000 pacientes que fueron hospitalizados con infección por el virus influenza H1N1 2009 durante la pandemia de 2009-10, tiene como principales hallazgos:

- en pacientes mayores de 16 años, el tratamiento con un inhibidor de la neuroaminidas se asoció con una reducción del 25% en el riesgo de muerte en comparación con ningún tratamiento antiviral.
- el tratamiento temprano(es decir, dentro de las 48 horas de desarrollo de la enfermedad) reduce a la mitad el riesgo de muerte en comparación con ningún tratamiento antiviral.
- estas asociaciones con un menor riesgo de mortalidad fueron menos pronunciadas y no significativa en los niños.
- hubo un aumento en la tasa de riesgo de mortalidad con cada día de retraso en el inicio del tratamiento hasta el día 5 en comparación con el tratamiento iniciado el plazo de 2 días del inicio de los síntomas.

Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, 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;2:395-404.



Impacto diferente en leve vs grave?

_el beneficio en pacientes graves pueden estar relacionado con el aumento de la duración de la replicación viral y cargas virales más altas encontradas en este grupo de pacientes y la acción de IN en estos casos

_niveles de citoquinas elevados con evidencia que los IN reducen los niveles interleuquinas, interferón y FNT

Hurt AC, Kelly H. Debate regarding oseltamivir use for seasonal and pandemic influenza. Emerg Infect Dis. 2016 Jun. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2206.151037>



Critical care management of adults with influenza with particular reference to H1N1 (2009)



Version 3 January 7 2011

Antiviral treatment within 48 hours of illness onset is protective against development of concurrent bacterial infections [HPA study]. Antiviral treatment should be given to hospitalised patients even if they present with an illness onset of longer than 48 hours.

Unless epidemiological or laboratory data suggest drug resistance is likely, oseltamivir remains the first line antiviral agent for H1N1 (2009) infection, including the treatment of infected pregnant women.

Early treatment is associated with optimal outcomes and is recommended, but improvements may still be seen when treatment is commenced beyond the first 48 hours of illness.

Studies show that oseltamivir is well absorbed enterically in critically ill patients.

A 75 mg dose twice daily achieves plasma levels comparable to those in patients with uncomplicated illness and adequate concentrations are achieved to maximally inhibit viral neuraminidase, including the treatment of infection in obese patients.

The conventional oseltamivir dose for uncomplicated illness is 75mg bd for 5 days. 150mg bd for 10 days is recommended in critically ill patients in an attempt to limit the duration of viral shedding, prevent reported viral rebound and to optimise drug levels in the lungs. This is an unlicensed dosage but there have not been any reported safety issues to date.

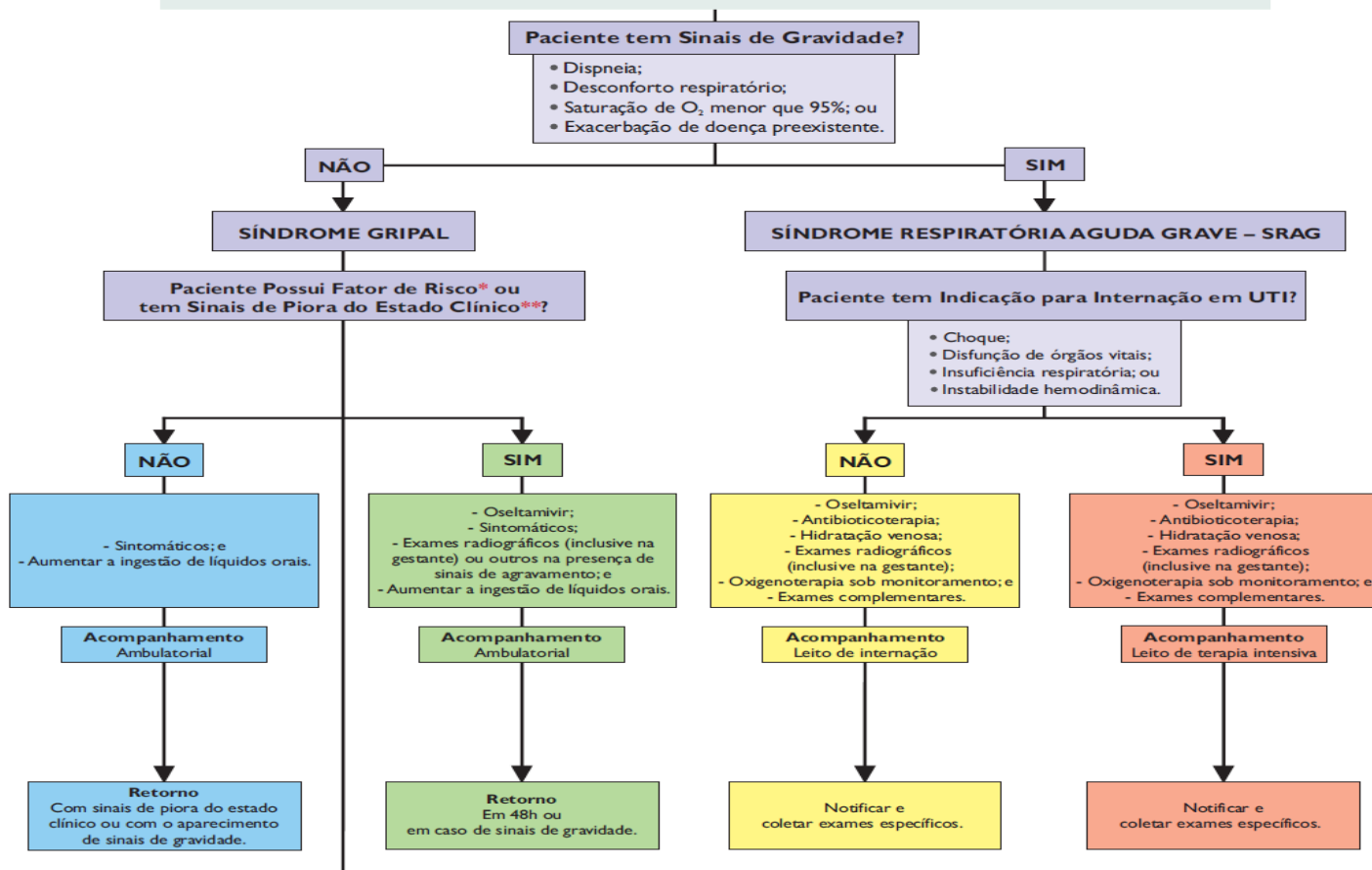


SÍNDROME GRIPAL/SRAG

Classificação de Risco e Manejo do Paciente

Síndrome Gripal

Na ausência de outro diagnóstico específico, considerar o paciente com febre, de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: mialgia, cefaleia ou artralgia.
Obs.: em crianças com menos de 2 anos de idade considerar, na ausência de outro diagnóstico específico, febre de início súbito, mesmo que referida, e sintomas respiratórios: tosse, coriza e obstrução nasal.



* **Fatores de risco:** população indígena; gestantes; puérperas (até duas semanas após o parto); crianças < 5 anos (sendo que o maior risco de hospitalização é em menores de 2 anos, especialmente as menores de 6 meses com maior taxa de mortalidade); adultos (≥ 60 anos); pneumopatias (incluindo asma); cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica); doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme); distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus); transtornos neurológicos e do desenvolvimento que possam comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção congênita, lesões medulares, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de Down, AVC ou doenças neuromusculares); imunossupressão (medicamentos, neoplasias, HIV/aids); nefropatias e hepatopatias; obesidade (especialmente aqueles com índice de massa corporal – IMC ≥ 40 em adultos); pacientes com tuberculose de todas as formas.

** **Sinais de piora do estado clínico:** persistência ou agravamento da febre por mais de três dias; miosite comprovada por CPK (≥ 2 a 3 vezes); alteração do sensorio; desidratação e, em crianças, exacerbação dos sintomas gastrointestinais.



Tratamiento antiviral

El 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.

- Estratificar riesgo
- Factores de riesgo
- Clínica
- Evolución



Antivirales: **Paciente ambulatorio**

_ enfermedad leve

_ ECA: antiviral puede reducir la duración de los síntomas de la gripe A y la enfermedad no complicada B por aproximadamente 1 día

_ Si se administra dentro de las 48 horas de la aparición de los síntomas.

*_ Por lo que en esta población su uso **NO** evidencia un beneficio con gran impacto en la salud en relación a los costos.*



Antivirales: **Paciente hospitalizado (gripe complicada y/o grave)**

_No ECA de tratamiento en pacientes con gripe hospitalizados o graves.

_Los estudios observacionales realizados en pacientes con gripe complicada y/o grave evidencian su beneficio:

_en el inicio temprano del tratamiento antiviral (<2 días)

_incluso iniciando hasta 5 días después del inicio del cuadro.



Peramivir: A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections

Malak M. Alame¹, Elle Massaad² and Hassan Zaraket^{2,3*}

TABLE 1 | Neuraminidase inhibitors currently approved or undergoing clinical trials for treatment and prophylaxis against influenza.

Drug	Code name	Chemical name	Brand name	Company	Route	Approval year	Reference ¹
Oseltamivir	GS4104	ethyl (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-pentan-3-yloxy-cyclohexene-1-carboxylate;phosphoric acid	Tamiflu®	Roche	Oral	1999	Kim et al., 1997
Zanamivir	139110-80-8	(2R,3R,4S)-3-acetamido-4-(guanidino)-2-[(1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid	Relenza®	GlaxoSmithKline	Oral inhalation	1999	von Itzstein et al., 1993
Peramivir	BCX-1812 and RWJ-270201	(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-ethylbutyl]-4-(diaminomethylideneamino)-2-hydroxycyclopentane-1-carboxylic acid	Rapivab®	BioCryst	Intravenous	2014	Babu et al., 2000
Laninamivir	R-125489	(2R,3R,4S)-3-acetamido-4-(guanidino)-2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid	Inavir®	Daichi Sankyo/Biota	Oral inhalation	— ²	Yamashita et al., 2009

¹Details on nomenclature and structure can be found at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

²Laninamivir was granted approval for clinical use in Japan in 2010 and is currently used in clinical practice.



A quién, cuánto, por cuánto

- Tratamiento antiviral Gripe No Complicada
 - Previamente sano (exclusión de embarazadas)
 - Con Factores de Riesgo
 - En particular embarazadas o hasta 4 semanas puerperio
 - Inmunosupresión grave
- Tratamiento antiviral Gripe Complicada
- Tratamiento antiviral Gripe Grave

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



Gripe:
sospecha o con confirmación

Gripe No Complicada

Gripe Complicada

Previamente sano

No tratamiento antiviral.

Si considera tratar por eventual riesgo dar
Oseltamivir 75 mg vo cada 12 horas por 5 días
sólo si síntomas $\leq$ 48 horas de evolución

Con Factores de Riesgo

Sin inmunosupresión severa:

Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días.
Idealmente dentro de las primeras 48 horas.

Con Inmunosupresión severa:

Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días.
Considerar prolongar el tratamiento a 10 días.
Beneficio incluso iniciando hasta cinco días después de la aparición de los síntomas

Embarazada o hasta 4 semanas luego del parto:

Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días.
Beneficio incluso iniciando hasta cinco días después de la aparición de los síntomas.

No grave:

Preferentemente antes de 5 días de evolución.
Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días, pudiendo considerarse un aumento de la duración en particular en inmunodeprimidos

Grave:

Tratar independientemente del tiempo de evolución
Oseltamivir 75 mg cada 12 horas por vía enteral, al menos 10 días, pudiendo considerarse más días según evolución clínica



- **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.

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.



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 y 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.

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.



Conclusiones

_variabilidad en los resultados, en los grupos de pacientes incluidos y excluidos y en el diseño de los estudios limita las conclusiones de las revisiones

_Sólo ECA: no incluye pacientes críticos

_ Por ello sólo evidencia efectos de los IN sobre la duración de los síntomas agudos de la infección no complicada.

_No ECA en pacientes críticos como parte de la licencia de los IN



Conclusiones

- _¿Ético hacerlo? - Hay protocolos diseñados en cuanto a dosis y duración, no frente a placebo
- _Graves consideraciones en relación a financiación de los estudios y conflictos de interés de autores
- _Calidad de la evidencia es discutible: más sesgo
- _Se debe racionalizar el uso de antivirales frente a la evidencia actual (políticas de salud pública)
- _Hasta que surja nueva evidencia de mejor calidad el tratamiento de la gripe con IN en los pacientes críticos es una indicación formal





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2016

