

# Gripe en el año 2017: novedades y aspectos prácticos

Dra. Daniela Paciel, Dra. Graciela Pérez,  
Dr. Henry Albornoz, Dr. PhD. Julio Medina.

EPIDEMIOLOGÍA, VACUNACIÓN Y TRATAMIENTO

2017



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

# Gripe en el año 2017: novedades y aspectos prácticos.

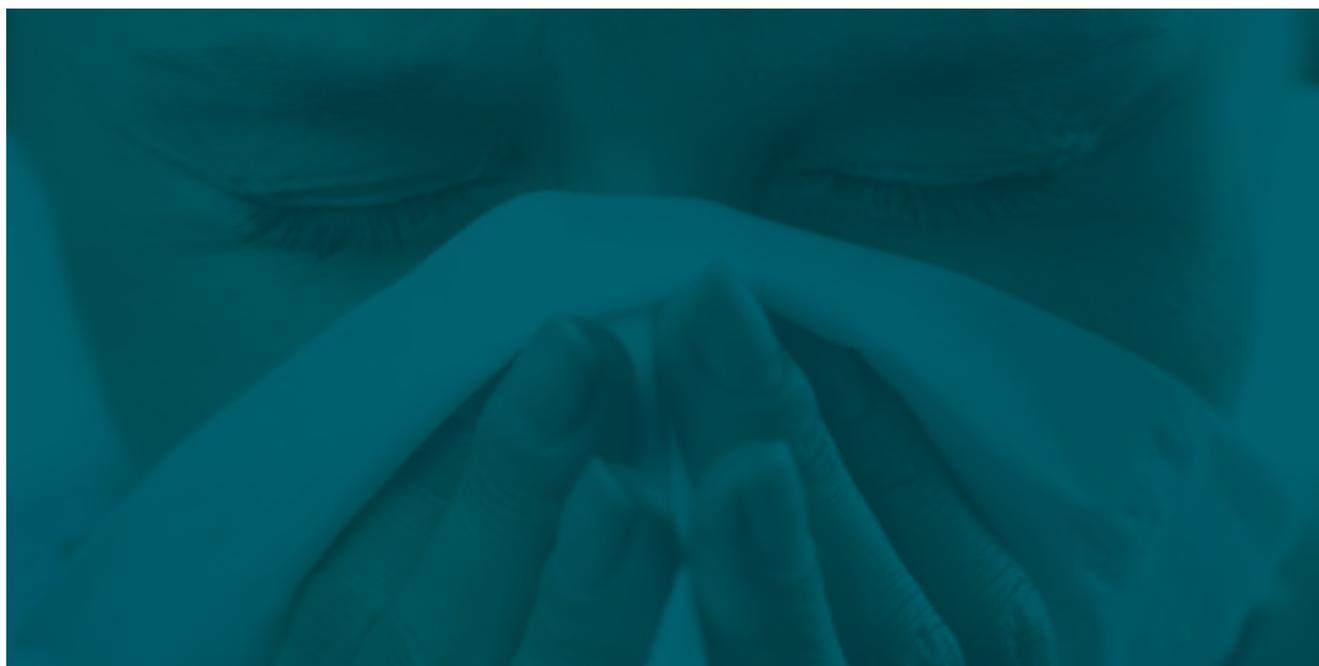
*Epidemiología, vacunación y tratamiento.*

Dra. Daniela Paciel<sup>1</sup>, Dra. Graciela Pérez<sup>1</sup>, Dr. Henry Albornoz<sup>1</sup>, Dr. PhD. Julio Medina<sup>2</sup>

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)

2017



## ASPECTOS GENERALES

### Gripe

La influenza o gripe es una enfermedad febril aguda causada por la infección del virus de la influenza. Aparece en brotes de intensidad variable casi todos los años y su ocurrencia tienen una estacionalidad más marcada en los climas templados y fríos. El nombre "influenza" se originó en el siglo XV en Italia por una epidemia de enfermedad respiratoria y surgió porque se atribuyó a la influencia de la posición de las estrellas.

## Virus Influenza

Los virus de la gripe pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y se clasifican en tres tipos: A, B y C (Tabla 1).

Característica	Influenza A	Influenza B	Influenza C
Genética	8 segmentos genéticos	8 segmentos genéticos	8 segmentos genéticos
Estructura	10 proteínas virales	11 proteínas virales	9 proteínas virales
Huéspedes naturales	Humanos, aves, mamíferos (cerdos, equinos, mamíferos marinos)	Humanos	Humanos y cerdos
Epidemiología	Alteraciones y desvíos antigénicos	Alteraciones antigénicas	Alteraciones antigénicas
Presentación y manifestaciones	- Brotes estacionales invernales cada 1 a 3 años, más marcados en climas templados, mayor carga enfermedad en niños y ancianos - Causa pandemias en intervalos próximos a 10 años, con afectación de sujetos jóvenes y significativa mortalidad	- Comportamiento estacional, casos generalmente leves, mayor carga de enfermedad en ancianos y pacientes de alto riesgo por fragilidad o comorbilidades. - no causa pandemias	Enfermedad leve, sin estacionalidad

Los virus de tipo A causan enfermedad en el hombre y en los animales. Se distinguen subtipos del virus determinados por las proteínas de la superficie del virus, hemaglutininas (HA) y neuraminidasas (NA). Existen muchos tipos de HA y NA, pero las cepas que afectan a los humanos contienen fundamentalmente tres tipos de HA (H1, H2, H3) y dos tipos de NA (N1, N2).

El virus influenza A es un tipo viral que presenta frecuentes variaciones antigénicas en las proteínas de membrana, especialmente en las hemaglutininas y esto explica que anticuerpos generados por la exposición a cepas virales previas no neutralicen a la variante nueva del virus. Estas pequeñas variaciones genéticas atribuidas a mutaciones se conoce como variante genética menor o *deriva o alteración antigénica* y explica fundamentalmente la ocurrencia de los brotes estacionales anuales de influenza humana. El virus de la influenza A se mantiene en la naturaleza en base a dos ecosistemas, uno humano y otro animal. En el ecosistema animal se mantiene la circulación viral infectando fundamentalmente a aves (aves migratorias asociadas a ecosistemas marinos, aves de corral y domésticas, entre otras) y mamíferos (cerdos, caballos, mamíferos marinos). Los virus aviares constituyen una gran reserva y se

consideran la fuente de hemaglutininas nuevas, con capacidad de generar cepas virales potencialmente pandémicas. Las cepas virales pandémicas surgen de las llamadas *variaciones antigénicas mayores* o desviaciones o saltos antigénicos, que obedecen a reordenamiento de segmentos genéticos que explican que exista una diferencia mayor a 30% del genoma del nuevo subtipo respecto a los anteriores. Como ejemplo, la última cepa pandémica A H1N1 2009, incorporó segmentos genéticos de virus porcino H1N1 clásico, virus porcino euro-asiático, virus aviar y H3N2 humano. La posibilidad de la coinfección en un huésped de diferentes subtipos virales y la emergencia de un nuevo subtipo (quimera), adaptado a la especie humana y con capacidad de transmitirse, constituirían parte del proceso de la emergencia de estos nuevos subtipos con potencial pandémico. Estos elementos explican la inquietud que generan los nuevos virus aviares cuando son capaces de dar saltos inter-especie y causar casos de infecciones en humanos.

El tipo viral B infecta solamente a los humanos, es un virus más estable con alteraciones genéticas menores y se reconocen dos linajes que cocirculan, Yamagata y Victoria. Causa habitualmente casos invernales cocirculando con Influenza A generalmente después del pico de incidencia de éste, en forma de brotes. En general es menos agresivo y causa casos más leves, pero puede causar casos más severos en ancianos y en pacientes "frágiles". No se han descrito pandemias por Influenza B.

El tipo viral C infecta al ser humano y a los cerdos, causa casos leves y no presenta un comportamiento estacional.

## EPIDEMIOLOGÍA

La influenza es altamente contagiosa. Se transmite por contacto directo persona a persona a través de gotas de secreciones respiratorias (al hablar, toser o estornudar) y por contacto con manos o artículos contaminados con secreciones respiratorias. El período de incubación es 1 a 3 días.

### Influenza estacional

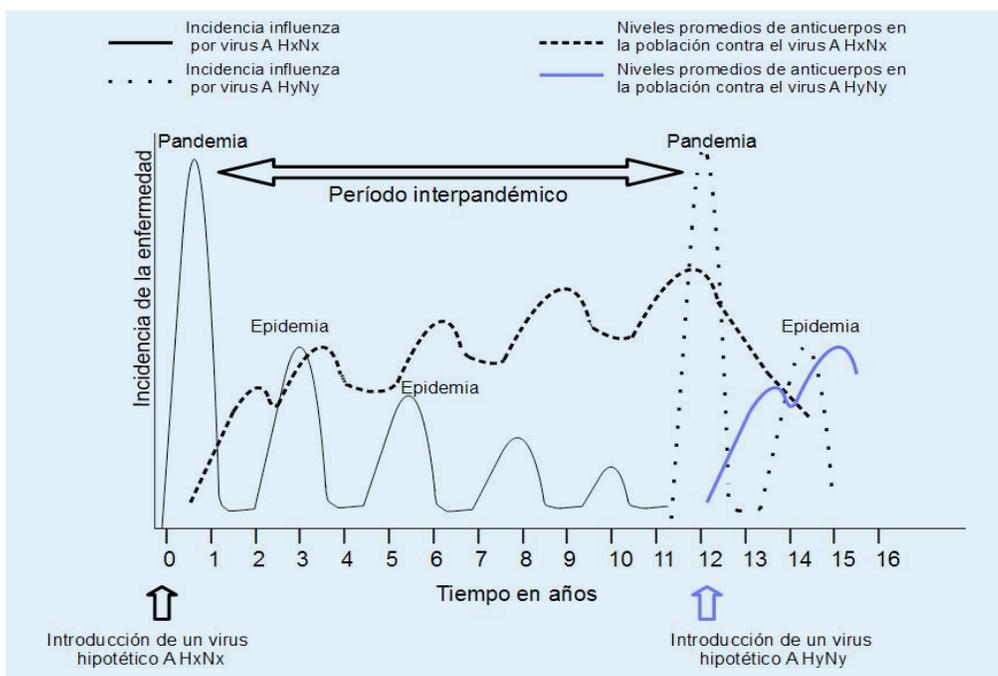
Los brotes estacionales se inician bruscamente, alcanzan su pico máximo en 2 a 3 semanas se mantiene 6 a 8 semanas, para luego iniciar el descenso. Sobre la circulación en la comunidad, pueden ocurrir brotes en grupos relativamente cerrados (escuelas, barrios, lugares de trabajo). La tasa de ataque en este contexto es habitualmente de 10-20% entre los susceptibles, pero puede llegar hasta 40%. La carga de enfermedad determinada por influenza se refleja en una alta tasa de consultas, un aumento en las internaciones por infecciones respiratorias y descompensaciones de enfermedades subyacentes, especialmente respiratorias (asma, EPOC) y cardiovasculares (descompensación de insuficiencia cardíaca), internaciones por neumonías comunitarias y muertes por complicaciones. Es muy importante además la carga social determinada por ausentismo escolar y laboral. La carga de enfermedad de los brotes estacionales analizada por estratos de edad muestra una curva en U, con mayor carga en niños menores de 2 años (especialmente en consultas e internaciones), menor carga en adolescentes y adultos jóvenes y un aumento muy importante en adultos mayores -65 años o más- (especialmente en

consultas, internaciones y mortalidad).

En los climas templados, como Uruguay, la estacionalidad es bien marcada, aunque presenta alguna variabilidad temporal interanual. La circulación de influenza en general es posterior a la circulación de otros virus respiratorios que se inicia desde el inicio del otoño. La vigilancia de infecciones respiratorias del Ministerio de Salud, especialmente la vigilancia de Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG) permite conocer el patrón de circulación de los virus respiratorios y está accesible en línea en la página web. La circulación de influenza inicia en general después de la semana epidemiológica 16-18, aunque con algunas variaciones, su circulación es más intensa en general a partir de la semana 23-25 (mes de junio) y su máximo es habitualmente entre la 27 y 33 (julio y agosto). La duración de la circulación se sitúa en general entre 12 a 13 semanas. En el año 2016 ocurrió un adelantamiento de la circulación, la cual se inició muy intensa hacia la semana 17 y tuvo un acmé precoz hacia las semanas 19 a 23. Este fenómeno epidemiológico fue similar en la región, afectando con el mismo comportamiento a Brasil, Argentina y Uruguay, determinado por la recirculación de Influenza A H1N1 2009 pandémico (tercera ola de circulación luego de la pandemia de 2009).

## Influenza pandémico

Como consecuencia de los reordenamientos genéticos (favorecidos en parte por la segmentación del material genético), emergen virus con capacidad pandémica. Se estima que desde el año 1510 a la fecha han ocurrido 31 pandemias, en el siglo XX ocurrieron cuatro pandémicas claramente establecidas y ocurrieron otros tres eventos epidémicos significativos con virus potencialmente pandémicos que no



**Figura 1.** Esquema de la ocurrencia de pandemias y epidemias de Influenza en relación a los niveles de inmunidad en la población. Tomado de Kilbourne ED. Chap. 10. The epidemiology of influenza. En: Kilbourne ED. ed. The influenza viruses and influenza. New York Academic Press. 1975. pp. 274.

desarrollaron un comportamiento definitivamente pandémico.

En la Figura 1 se representa esquemáticamente un modelo de ocurrencia de pandemias y epidemias de Influenza A, en relación a la emergencia de una cepa viral nueva y la inmunidad presente a la misma en la población. En el período interpandémico, el nuevo virus cocircula con otras cepas de virus de Influenza A y ocurren ondas u olas secundarias de circulación del virus pandémico. La carga de enfermedad en las pandemias se desplaza hacia la población joven, con mayor morbilidad y mortalidad en estos grupos en comparación con los brotes estacionales y también ocurre un comportamiento distinto en grupos con factores de riesgo diferentes. Así en la pandemia del año 2009, dos grupos particularmente afectados fueron los obesos y las mujeres embarazadas. Otro elemento que también es de destacar que los brotes pandémicos frecuentemente se inician fuera del período de ocurrencia estacional.

Es muy importante la vigilancia epidemiológica, en humanos y en animales, respecto a la circulación viral y a la ocurrencia de eventos respiratorios, para mantener un adecuado nivel de alerta. En el aspecto clínico es muy importante conocer el concepto de evento o episodio respiratorio inusitado. Considerado desde el caso individual, episodios de infecciones respiratorias con virus influenza no tipificable o por un virus que no circula habitualmente en seres humanos, un caso de infección respiratoria asociada a enfermedad respiratoria animal (contacto con aves enfermas, criaderos de aves, veterinarios), infección respiratoria en personas que llegan o viajaron recientemente a lugares donde se han identificado agentes virales nuevos o emergentes, infección respiratoria en personal de salud que atiende o atendió a un paciente con exposición laboral de alto riesgo o con antecedente de viaje y casos de gripe inusitadamente grave y que no responde al tratamiento, todos ellos son casos a considerar como episodio respiratorio inusitado. También la definición de evento inusitado puede surgir desde la vigilancia de infecciones respiratorias, cuando los indicadores muestran que está ocurriendo algo diferente a lo esperado para una población en ese lugar y ese momento (fuera de la estacionalidad, alta incidencia, alta morbimortalidad, circulación de virus nuevo).

Debido al probable rol de los virus de influenza aviar en la potencial emergencia de pandemias hay un interés creciente en los brotes que han incluido la transmisión de virus de influenza aviar a los humanos. La mayoría de los eventos han sido bastante limitados, con bajo número de personas afectadas y no han presentado capacidad de transmisión inter-humana significativa. Los que más recientemente han generado casos humanos son los virus influenza A aviares H7 (H7N7, H7N3, H7N2), H9 y H5 (H5N2, H5N6, H5N8). Publicaciones recientes han centrado la alerta en algunos de ellos, especialmente el virus influenza A aviar H7N9, en China, en los últimos cinco años han ocurrido casos humanos (más de 1200 casos), el brote más reciente (5to año consecutivo) mostró un aumento significativo de casos (más de 450) y una mortalidad alta. Otros virus emergentes recientes con potencial pandémico son variantes del influenza A humano H1N1 y del influenza A humano H3N2. Un elemento muy importante en los reordenamientos genéticos, es la existencia de un especie intermedia con capacidad de adquirir virus zoonóticos y humanos, huésped en el cual se pueda producir la emergencia del nuevo virus, una de las especies con esas condiciones serían los cerdos ya que poseen receptores para ambos tipos de virus.

## VACUNACIÓN

La vacunación es la principal medida para prevenir la gripe y reducir su impacto. En Uruguay es gratuita y estará disponible en los vacunatorios a partir del 18 de abril del 2017.

### La vacunación contra la gripe está indicada sobre todo a los siguientes grupos:

- Embarazadas en cualquier trimestre del embarazo.
- Puérperas.
- Niños de 6 meses a 5 años.
- Adultos de 65 años o más.
- VIH–SIDA.
- Pacientes con cáncer.
- Insuficiencia renal, hemodiálisis.
- Enfermedad respiratoria crónica (asma, EPOC, etc).
- Enfermedad cardiovascular.
- Pacientes que reciben corticoides o drogas inmunosupresoras.
- Esplenectomizados.
- Diabetes
- Obesos.
- Personal de salud.
- Familiares de inmunodeprimidos (familiares de pacientes con cáncer, de transplantados, de pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, etc) para proteger a su familiar

### ¿Porqué hay que vacunarse anualmente?

Los virus de la gripe circulantes pueden presentar variaciones menores (deriva antigénica)- respecto a los virus que circularon la temporada anterior- que vuelven necesario modificar la composición de la vacuna año a año y por ende vacunarse anualmente. Además pueden suceder variaciones mayores (shifts) que ocasionen pandemia. Desde 1973 la OMS da la recomendación formal de la composición de la vacuna basándose en la red de vigilancia global (143 centros en 113 países).

Pero además, la duración de la inmunidad suele ser de 6-8 meses; aunque puede ser mayor. Por lo cual este es otro motivo que hace necesaria la vacunación anual.

### Tipos de Vacunas

Las vacunas de la gripe pueden ser inactivadas, parenterales (son las disponibles en Uruguay) o vivas atenuadas intranasales (**no** disponibles en Uruguay). Así mismo pueden ser trivalentes, es decir que contienen antígenos de 3 cepas o cuadrivalentes (VII3 y VII4).

## Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas utilizan virus fraccionados (split virus Vaccines) o antígenos de superficie (subunit vaccines). También hay vacunas recombinantes. Son producidas en huevos de gallina o en cultivo celular.

Por lo general no contienen adyuvante, pero también hay adyuvantadas.

Contienen la dosis estándar de 15 microgramos y se aplican vía intramuscular. En otros países hay disponibles vacunas de alta dosis (60 microgramos) que se indican para mayores de 65 años dado que puede mejorar su inmunogenicidad. En otros países también hay disponibles vacunas inactivadas de aplicación intradérmica.

La eficacia de las vacunas depende de la concordancia de la composición de la vacuna con las cepas circulantes y además de la edad del paciente y si tiene o no inmunocompromiso de cualquier tipo. La eficacia en los adultos mayores y en los pacientes inmunodeprimidos es menor. En general la eficacia es del 70-90% para menores de 65 años.

## Composición de la vacuna

La OMS es quien da la recomendación formal de la composición de la vacuna. Los datos para recomendar la composición surgen de la vigilancia realizada por los Centros GISRS de virus circulantes, datos epidemiológicos y clínicos.

Los laboratorios asociados caracterizan antigénicamente a los virus, testean la respuesta inmune de personas vacunadas a las proteínas de superficie de los virus circulantes. También realizan la caracterización genética de los virus: comparan la secuencia de genes de virus circulantes a la de los virus vacunales para determinar si los cambios genéticos pueden afectar la protección.

Se estudia la resistencia de los virus circulantes a los antivirales. Así mismo se estudia la efectividad de las vacunas con datos de 12 estudios en países del hemisferio sur y norte

La composición de la vacuna 2017 para el hemisferio sur (Recomendada en setiembre 2016) es la siguiente:

### VACUNA TRIVALENTE

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus (Cambió respecto a la temporada anterior)
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008-like virus.

### VACUNA CUADRIVALENTE

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus (Cambió respecto a la temporada anterior)
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008-like virus.
- B/Phuket/3073/2013-like virus.

## ¿Porqué cambió la composición?

Si bien los virus AH1N1 que circularon en el 2016 eran antigénicamente indistinguibles del virus vacunal A/California/7/2009 hubo modificaciones genéticas mínimas que hacían que la respuesta serológica fuera pobre. La mayoría de los virus eran del clado filogenético 6B, subclados 6B.1 y 6B.2. Estos eran pobremente inhibidos por el suero de adulto post vacunal y los títulos geométricos post vacunación en niños estaban significativamente reducidos.

## Contraindicaciones y precauciones

Las falsas contraindicaciones son causa frecuente de no vacunación en aquellas personas que la tienen indicada.

Cursar un cuadro infeccioso leve de la esfera respiratoria no contraindica la vacunación. Tener alguna causa de inmunodepresión no contraindica la vacunación contra la gripe, todo lo contrario, es una fuerte recomendación. Sólo las vacunas vivas atenuadas intranasales están contraindicadas en los inmunodeprimidos, pero esas vacunas no están en Uruguay y además son fácilmente identificables dado que no son inyectables, son intranasales.

Las verdaderas contraindicaciones son las siguientes:

- Alergia grave al huevo para las vacunas producidas en embriones de pollo
- Estar cursando un cuadro grave
- Antecedente de síndrome de Guillain barre

## TRATAMIENTO

En lo referente al tratamiento de la gripe debemos plantearnos diferentes aspectos: el tratamiento sintomático, el tratamiento con antivirales, el eventual tratamiento con inmunomoduladores y el tratamiento de sostén en particular en la gripe grave y complicada. En esta instancia profundizaremos sobre la evidencia para el tratamiento con antivirales y mencionaremos algunos aspectos del tratamiento con inmunomoduladores. Sobre las medidas generales, aspectos prácticos del tratamiento y particularidades de cada grupo a tratar según la estratificación del riesgo, se encuentra la información en la revisión del año pasado disponible en la página de la Cátedra de Enfermedades infecciosas. (<http://www.infectologia.edu.uy/novedades/alertas-epidemiologicas/gripe-diagnostico-de-severidad-uso-de-antivirales-y-medidas-generales>)

## Bases para el tratamiento con antivirales de la Gripe

El mismo debe establecerse en función de la situación clínica y los factores de riesgos que presentan los pacientes. Sin embargo, el debate sobre los efectos reales de los antivirales y si los mismos son beneficiosos o deletéreos no está cerrado. Una de las principales observaciones es que los principales estudios son financiados por la industria o con vínculo comercial de los investigadores con esta.

En los últimos años más de 30 meta-análisis respecto a la eficacia de fármacos como el oseltamivir en distintas situaciones y distintos grupos de pacientes se han publicado. Hay relativo acuerdo en base a la evidencia actual que en población previamente sana y que cursa una gripe leve sin complicaciones reduciría la duración de los síntomas en menos de 1 día, tanto en adultos como en adolescentes no habiendo suficiente evidencia en niños. Los principales efectos adversos son de la esfera digestiva y psiquiátricos particularmente en población joven (menores de 19 años).

Uno de las controversias actuales sobre el uso de antivirales en adultos y adolescentes, es que según algunos estudios, si se administran en forma temprana reducirían la indicación de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas y la frecuencia de internación por todas las causas. Pero esto surge de estudio observacionales con objeciones mayores por eventuales sesgos (patrocinados por industria). Otro de los mayores debates sigue siendo la política de stockpiling que algunos gobiernos realizan o han realizado en vistas a prevenir una pandemia de influenza, sin que existan ensayos clínicos aleatorizados que hayan claramente evidenciado el beneficio del uso masivo en la población. Estos estudios tampoco se han llevado a cabo en pacientes graves donde la evidencia surge principalmente de estudios observacionales, que tiene también mayor riesgo de sesgos.

Hay consenso que los efectos negativos de la gripe son resultado tanto de la replicación viral como del daño inmunológico. Se plantea que dado el mecanismo subyacente el tratamiento de la infección grave por influenza debe centrarse en el control de la replicación viral y de la respuesta inmunitaria descontrolada. Por ello el uso de los antivirales 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 evolucionan con progresión de los síntomas. Para ellos se debe: estratificar el riesgo, definir factores de riesgo, evaluar la clínica del paciente y estar atentos a la evolución.

## Clases de antivirales

En función del sitio de acción de los fármacos disponibles contamos con:

- **Inhibidores M2 (amantadina, rivabirina)** pero actualmente todas las cepas de influenza circulantes son resistentes a los mismos
- **Inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir)**, en este caso las principales drogas que se utilizan en el mercado y en nuestro país, destacándose que todos los inhibidores de la neuraminidasa tienen el mayor impacto clínico si se inician dentro de las 24 a 48 horas de inicio de los síntomas.
- **Inhibidores de polimerasa (favipiravir)**: análogo nucleotídico inhibe ARN polimerasa, disponibles principalmente en países asiáticos.

En lo referente al uso de los mismos tanto en adultos como en niños, si se decide iniciar tratamiento debe hacerse tan pronto como se plantee el diagnóstico y no debe esperarse prueba de confirmación. Hay evidencia de reducción en la morbilidad y mortalidad en adultos y niños hospitalizados cuando se inició el mismo hasta 5 días del inicio de los síntomas, y posiblemente aún con más tiempo transcurrido.

De los trabajo publicados recientemente destacamos tres revisiones sistemáticas de estudios

controlados aleatorizados con placebo (tanto de estudios publicados y no publicados) de los que surge que en el tratamiento de adultos previamente sanos con gripe o gripe-like, tanto con oseltamivir como con zanamivir el tiempo para la mejora de los síntomas fue menor a 1 día, que el beneficio de zanamivir fue similar al uso de medicamentos para alivio sintomático como AINEs y no hubo un beneficio con respecto a disminuir la incidencia de neumonía. Los eventos adversos fueron en el caso de oseltamivir náuseas y vómitos. En informes de vigilancia postmarketing (de frecuencia desconocida) incluyen broncoespasmo con zanamivir y delirio y autolesión (suicidios) con oseltamivir.

Del 2015 una revisión sistemática de Muthuri et al del uso de oseltamivir en adultos se destaca el alivio de síntomas en 1 día menos, menos complicaciones respiratorias y menos hospitalizaciones. La revisión utilizó estudios similares a las del 2014, pero la conclusión se basa en un subgrupo de pacientes con gripe documentada. Se destaca que es un estudio financiado por el fabricante de Oseltamivir y 2 de los autores principales tenían una afiliación financiera previa con el mismo

## ¿Impacto diferente en gripe leve/moderada vs grave?

Se hipotetiza que 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. Por otra parte se ha evidenciado que el oseltamivir reduce significativamente los niveles de interleucina-6, interferón- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral

## Resistencia

Un tema preocupante es la aparición rápida de resistencia. La OMS publica que en el período 2012 a 2013: sólo el 0,2% del virus de la influenza eran resistentes frente al menos 1 de los 4 NAIs (oseltamivir, zanamivir, peramivir y laninamivir) mientras que en el período 2013 a 2014: aumentó al 2%, observándose grandes grupos comunitarios con virus influenza A (H1N1) pdm09 resistentes. Sin embargo en el período 2014 a 2015 un total de 13.312 virus de la gripe se recogieron en todo el mundo y solo aproximadamente el 0,5% mostró inhibición reducida por al menos un inhibidor de la neuraminidasa. La frecuencia de los virus con inhibición reducida fue menor que en 2013-14 (1,9%). Esto plantea que los inhibidores de la neuraminidasa siguen siendo una opción apropiada para el tratamiento y profilaxis de la influenza.

## Política de uso de antivirales: Japón vs resto del mundo

Un caso a comentar es la política aplicada por el gobierno japonés. Tienen un sistema de vigilancia que incluye datos de pacientes hospitalizados, ambulatorios ya sea el reporte dado por personal médico o por autoreporte, así como el basado en las certificaciones. Basan la prevención en la vacunación, pero la prevención de la pandemia está basada en el tratamiento antiviral a todos: es decir tratar a todo paciente con diagnóstico de gripe ambulatorio o no, con comorbilidades o no, graves o no. Esto conlleva unas 8 a 9 millones de prescripciones anuales en pacientes ambulatorios, donde el 85 a 90% empiezan dentro de las primeras 48 horas de síntomas. Se destaca un reporte de menor mortalidad de gripe pandémica que

en otros países con diferente política de uso de antivirales (0.16 vs USA 3,96; vs Canadá 1.32, vs México 0.93)

Japón ocupa el segundo puesto en adquisición de oseltamivir (estando primero USA, en tercer lugar Europa y luego resto del mundo). Se estima que en 2009/2010 durante la gripe pandémica hubo en Japón 20.9 millones de casos, la incidencia ha disminuido a 15,4 millones en 2013/2014, con 5,8 casos /100000 habitantes hospitalizados.

Otras consideraciones a destacar es que las guías de tratamiento japonesas están incluidas en el prospecto del fármaco y la elección final del fármaco surge de la decisión entre médico tratante y paciente excepto en pacientes graves (donde el uso de cada fármaco está pautado) y en pacientes de 10 a 19 años en quienes no indican oseltamivir por reportes de suicidios en jóvenes (si bien los últimos estudios disponibles no han evidenciado este efecto adverso)

## ¿A quién, cuánto, por cuánto tratar?

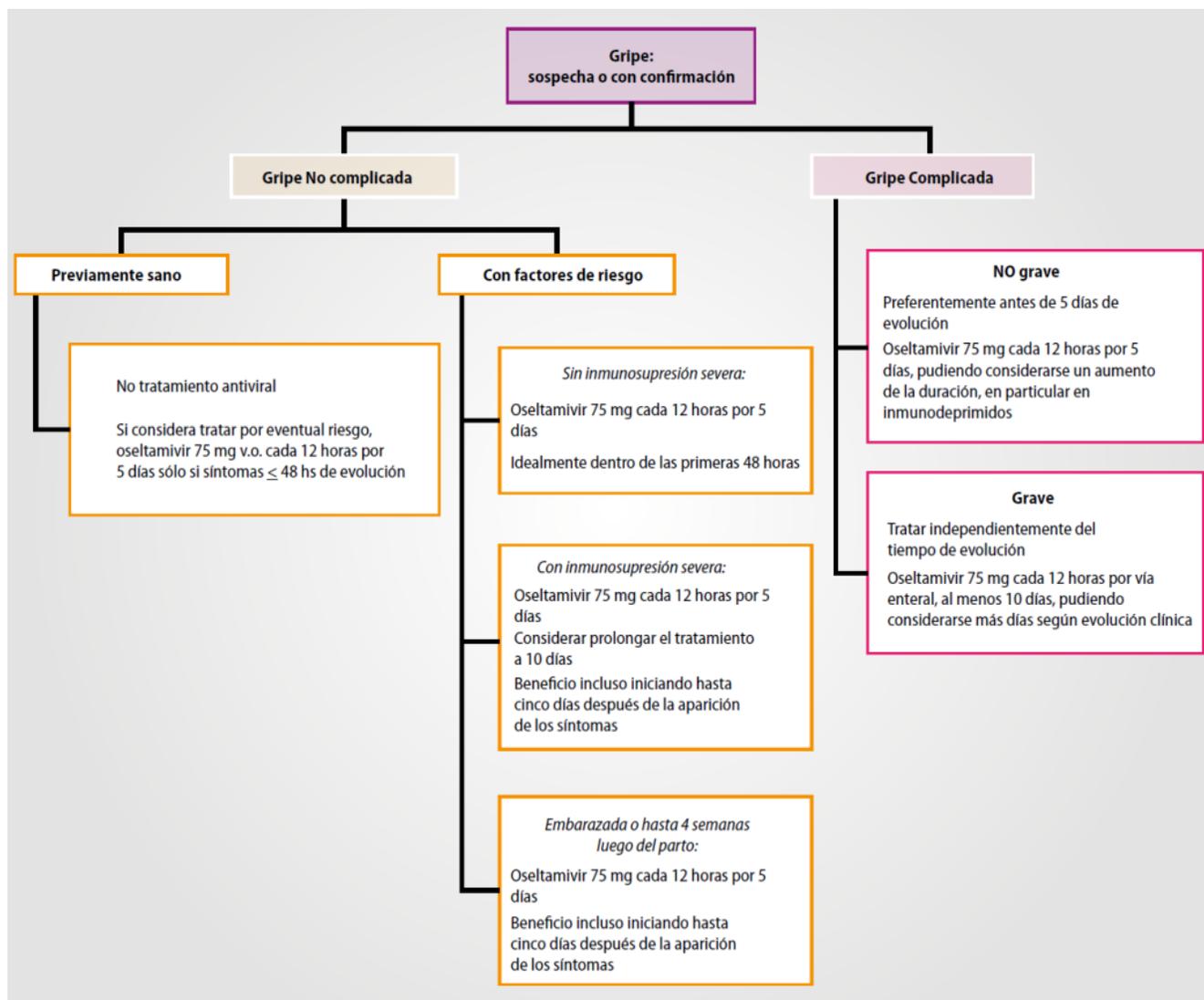
En nuestro país el fármaco disponible continúa siendo oseltamivir por vía enteral a diferencia de otros países o regiones donde se dispone de otros fármacos y por otras vías.

En base a la evidencia actual, frente a la gripe estacional anual, se puede definir que en el paciente ambulatorio, con enfermedad leve, sin comorbilidades o factores de riesgo los antivirales pueden reducir la duración de los síntomas de la gripe y la enfermedad no complicada por aproximadamente 1 día, siempre que se administre 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.*

Ahora bien si el paciente presenta factores de riesgo para una gripe complicada o grave la presentación clínica es grave si bien no hay 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 particular si el inicio es temprano (<2 días) pero en esta población incluso iniciando hasta 5 días después del inicio del cuadro.

No hay cambios con respecto a las recomendaciones publicadas el año previo y cabe destacar que *una historia de inmunización contra la gripe no excluye la gripe como un posible diagnóstico.*

En la Figura 2 se esquematiza el mismo en función de los grupos de riesgo.



**Figura 2.** Tratamiento de la gripe. (<http://www.infectologia.edu.uy/novedades/alertas-epidemiologicas/gripediagnostico-de-severidad-uso-de-antivirales-y-medidas-generales>)

## Tratamiento inmunomodulador

La base del mismo es el daño inmunológico inducido por exceso de citoquinas. Los corticosteroides son los más ampliamente usados. Se ha observado beneficio en animales en estudios con modelo de virus Influenza A (H1N1) pdm09 pero la terapia con corticoides no disminuye la mortalidad e incluso puede aumentar el riesgo de muerte por los efectos secundarios, como infección bacteriana o fúngica, replicación viral prolongada e hiperglicemia.

Se ha intentado el uso de estatinas, macrólidos, sirolimus, antioxidantes, pero el nivel de evidencia no es suficiente para su recomendación.

## Conclusiones sobre el tratamiento de la gripe

Aún falta evidencia de buen nivel, principalmente en grupos de riesgo y pacientes graves, que demuestre fehacientemente el beneficio de los antivirales en el tratamiento de la gripe. La cuestión pasa también por si es ético a la luz de la evidencia actual no realizar tratamiento en los grupos de pacientes críticamente enfermos. Persisten graves consideraciones en relación a la financiación de los estudios y conflictos de interés de autores, siendo por ello la calidad de la evidencia discutible y dado que los resultados en pacientes previamente sanos no extrapolables a pacientes con factores de riesgo o gravemente enfermos.

En cuanto a los inmunomoduladores debe partirse siempre del principio de no dañar, por lo que siendo su beneficio aún no demostrado no puede recomendarse su uso.

Se deben promover estudios que den luz sobre estos claroscuros y sustenten un uso racional de estos fármacos, basados principalmente en políticas de salud pública.



## Referencias

- Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 Influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:115-119.
- Morens D, Taubenberger J, Fauci A. The persistente legacy of the 1918 Influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:225-229.
- Division Epidemiología. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico, Agosto 2016. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico.%2010%20de%20agosto%202016..pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico.%2010%20de%20agosto%202016..pdf)
- Kilbourne ED. Influenza pandemics in the 20th Century. *Em Infect Dis* 2006;12:9-14.
- WHO, Marzo 2017. Características genéticas y antigénicas de virus influenza A zoonóticos y candidatos para vacuna en preparación pandemia. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201602\\_zoonotic\\_vaccinevirusupdate.pdf](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201602_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf)
- Iuliano D, Jang Y, Jones J, Davis T, Wentworth D, Uyeki T, et al. Increase in human infection with Avian Influenza A (H7N9) virus during the fifth epidemic- China October 2016-February 2017. *MMWR*, 2017; 67:2 54-255.
- Stamboulian D. Influenza Gripe. En: Savio E, Celi P, Pérez Sartori G, Vázquez H. Vacunaciones en los adultos. Manual Práctico API. 2015. Ecuador. Mayo 2015. Pág:104-110
- Nichol KL A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:397-403
- Poole P Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2
- Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *Jama* 2013;310:1711-20
- WHO. Vaccines against influenza WHO position paper –November 2012. No. 47, 2012, 87, 461-476 <http://www.who.int/wer>
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017 southern hemisphere influenza season [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201609\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201609_recommendation.pdf?ua=1)
- Li H, Cao B. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment Strategy*. *Clin Chest Med*. 2017 Mar;38(1):59-70. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.005. Epub 2016 Dec 10.
- Ison MG. Antiviral treatments. *Clin Chest Med*. 2017 Mar;38(1):139-153. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.008.
- Lokesh Shahani, Ella J. Ariza-Heredia & Roy F. Chemaly (2017): Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients, *Expert Review of Antiinfective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2017.1279970
- 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

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.

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.

Hurt AC, Kelly H. Debate Regarding Oseltamivir Use for Seasonal and Pandemic Influenza. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):949-955. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2206.151037>

Hurt AC et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2014-2015. *Antiviral Res*. 2016 Aug;132:178-85. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.06.001. Epub 2016 Jun 3.

Zaraket H, Saito R. Japanese Surveillance Systems and Treatment for Influenza *Curr Treat Options Infect Dis* (2016) 8:311–328 DOI 10.1007/s40506-016-0085-5

Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, Taniguchi K, Miyazaki C, Momoi M, et al. Life-threatening abnormal behavior incidence in 10-19 year old patients administered neuraminidase inhibitors. *PLoS One*. 2015;10D7:e0129712



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

**Dirección:** Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",  
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

**Mail:** [clinfec@fmed.edu.uy](mailto:clinfec@fmed.edu.uy)

**Tel/Fax:** (+598 2) 4876981

**Twitter:** @Infectologia\_uy

**Sitio web:** [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)