



El tratamiento – recomendaciones

Manuel Méndez Beltrán¹

RESUMEN. El manejo de pacientes con influenza aviar en los países que se han visto afectados por brotes epidémicos se ha centrado en dos vertientes principales, las medidas de apoyo, básico y avanzado, y el uso de agentes antivirales. Las medidas de apoyo básicas, incluyen el aislamiento respiratorio y las medidas de inhaloterapia. El apoyo avanzado, además del básico, inicia con el ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos e incluyen el monitoreo continuo, la oxigenoterapia, la intubación y la ventilación mecánica temprana. Los principales agentes antivirales incluyen los adamantanatos (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Los primeros se consideran los de elección para población abierta a menos que el brote ocurra con virus con alta sospecha de resistencia a adamantanatos. Si el paciente se encuentra grave, y se dispone de los medios, los inhibidores de neuraminidasa son la mejor elección. Las recomendaciones actuales carecen de un alto nivel de evidencia y están basadas en estudios en animales.

Palabras clave: Influenza, H5N1.

ABSTRACT. The treatment of patients with avian influenza in the countries affected by epidemic outbreaks had been focus in two principal ways, the support interventions, basic and advanced measures, and the use of antiviral agents. The interventions of basic support involve respiratory isolation and inhaled therapy measures. The advanced support, begins with the ingress from the patient to the intensive care unit, and involves the old monitoring systems, oxygen therapy, early tracheal intubation and mechanical ventilation. The main antiviral agents involve the adamantanatos (amantadina and rimantadina), and the inhibitors of neuraminidases (oseltamivir and zanamivir). The first it consider the election ones in open population at least the illness occurs with viruses with high suspicious of resistance to adamantanatos. If the patient is very ill and the way is available, the inhibitors of neuraminidases are the best choice. The actual recommendations have not a great level of evidence and are based in animal studies.

Key words: Influenza, H5N1.

El tratamiento de la influenza aviar comprende medidas generales de soporte vital, básico o avanzado, dependiendo del tiempo de evolución y de la gravedad del cuadro respiratorio y medidas farmacológicas a base de diversos antivirales que han demostrado utilidad terapéutica en la influenza de tipo A y/o B y que se han empleado en este tipo de influenza (H5N1).

MEDIDAS GENERALES

El abordaje terapéutico dependerá de la sintomatología que domine en cada caso en particular. Muy claramente dominan el cuadro clínico los signos y síntomas respiratorios de gravedad variable. Van desde el típico cuadro gripal hasta el franco y progresivo deterioro respiratorio.

Sin embargo, en algunos brotes epidémicos, además de los síntomas respiratorios, se manifestaron algunos síntomas gastrointestinales como vómito, dolor abdominal y diarrea. Como se sabe, en pocos días, generalmente cuatro, estos síntomas predominantemente de vías respiratorias superiores llegan a progresar a un cuadro florido de insuficiencia respiratoria severa aguda (SIRA). Es generalmente hacia la segunda semana de evolución cuando existe el suficiente deterioro, principalmente de índole respiratorio, ameritando el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).¹ Se reporta un porcentaje de ingreso a UCI de 13.8 a 45.5% con un promedio estimado del 20 a 30%. Aproximadamente del 13.8 al 26.1% de los pacientes requieren ventilación mecánica. La estancia promedio en la UCI es de 14.5 días, con un rango que va de los 7 a 22 días.²

¹ Medicina Crítica-Neumología. Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Manuel Méndez Beltrán

Puente de Piedra Núm. 150-722, Torre de Especialidades II, Toriello Guerra 14050, Tlalpan México, D.F.

CRITERIOS DE INGRESO A LA UCI

Existe una tendencia al ingreso temprano de pacientes a la UCI, de tal manera que su monitoreo puede ser más estrecho y efectuar una intubación en inicio de ventila-

ción mecánica cuando esté indicado. Lo anterior es de suma importancia, ya que el efectuar una intubación electiva permite tomar todas las precauciones necesarias para evitar el contagio a través de secreciones respiratorias por parte del personal de salud que de otra manera, al efectuarla en condiciones de urgencia, en donde el tiempo para emplear las adecuadas medidas de protección no existe o es escaso, favorece el riesgo de contagio entre todo el personal involucrado.³

Los criterios de admisión a la UCI incluyen:⁴

Clínicos: frecuencia respiratoria > 35/min o signos clínicos de falla respiratoria progresiva. Requerimientos de $FIO_2 > 0.5$ a través de máscara facial. Inminencia de paro respiratorio: $SpO_2 < 90\%$ con mascarilla de alta concentración al 100% asociado a signos de fatiga respiratoria (sudoración, taquicardia, taquipnea, sensación de fatiga) y necesidad de apoyo inotrópico.

Empleando los criterios antes mencionados para admitir un paciente a la UCI, 51 a 85% de los pacientes eventualmente requerirán ventilación mecánica.⁵ Cabe enfatizar que un ingreso temprano a la UCI permitirá efectuar, en caso indicado, una intubación bajo un mejor control de la transmisión de infección respiratoria.

Una vez que el paciente llega a requerir de ventilación mecánica no existe una recomendación en particular específica para el caso de influenza aviar en lo que se refiere a modo de ventilación mecánica. En términos generales el manejo será muy semejante a pacientes con neumonía viral de cualquier etiología.⁴

Dentro de las recomendaciones generales que podemos hacer está el implementar todas las medidas tendientes a evitar la adquisición de neumonía nosocomial o neumonía asociada a ventilación mecánica. Cabe enfatizar la posición del paciente con la cabeza y tronco elevados a no menos de 30°. Por lo que respecta a los modos de ventilación no existe superioridad demostrada de alguno de ellos, no obstante habrá de evitarse el daño pulmonar asociado a presión excesiva, así como el daño alveolar asociado a un volumen de corriente excesivo. Se recomienda el uso prudente de la presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés), así como de las medidas o técnicas empleadas para el reclutamiento alveolar.⁶

Independientemente de que el esquema de manejo decida implementarse, una medida común a todas ellas es el aislamiento respiratorio y las medidas precautorias en el manejo de secreciones respiratorias.⁷

Debido a la alta contagiosidad de esta enfermedad, como primera medida en el manejo de pacientes con influenza aviar deberían incrementarse los lineamientos de control de secreciones respiratorias tan pronto como se sospeche un caso o un brote epidémico. Medidas de soporte vital básico y avanzado deberán implementarse, así como

el uso profiláctico de antibióticos, si están indicados, y agentes antivirales. Hasta el momento actual estas son las únicas medidas disponibles en el manejo de pacientes con influenza aviar.

MANEJO FARMACOLÓGICO

Existen cuatro agentes antivirales que han probado ser útiles en la prevención y el manejo de la influenza: del grupo de los adamantanatos, la amantadina y la rimantadina (Flumadine, Forest Pharmaceuticals, Inc, St. Louis, MO); y los inhibidores de neuraminidasa, de los cuales contamos con el zanamivir (Relenza, Glaxo Wellcome, London, United Kingdom), y el oseltamivir (Tamiflu, F. Hoffman-LaRoche Ltd Pharmaceuticals Division, Basel Switzerland).⁸ La amantadina y la rimantadina son efectivos en contra de los virus de la influenza tipo A exclusivamente, que es precisamente al grupo viral que pertenece el tipo H5N1.⁹ Sin embargo, cabe señalar, fue demostrado que frecuentemente en aislamientos de pacientes infectados se presenta la resistencia a la amantadina y la rimantadina; por lo que los adamantanatos no son considerados los agentes de primera elección.⁹ Hasta un 30% de los pacientes llega a mostrar resistencia en forma temprana. Así, preferentemente debe iniciarse una terapia temprana con inhibidores de neuraminidasa (zanamivir u oseltamivir).¹⁰ Estos últimos agentes además son activos contra virus de la influenza del grupo B. Se han presentado informes de aislamiento de virus H5N1 resistentes a oseltamivir en Vietnam.⁹ Cabe agregar que debido a su lejana caducidad (25 años) y su bajo costo deberá considerarse la amantadina en quimioprofilaxis a población abierta siempre y cuando se tenga el conocimiento de la susceptibilidad de los virus de influenza. Esto último ocurrió en amplias regiones de China e Indonesia.⁹

Dadas las características de los brotes epidémicos no se han podido conducir estudios controlados sobre la eficacia de inhibidores de neuraminidasa en el tratamiento de infecciones de influenza aviar en humanos. El uso de estos agentes en el manejo de las infecciones por influenza aviar está basado en experimentos en animales que han demostrado la disminución de la mortalidad. Existe información anecdótica de que el inicio temprano con inhibidores de neuraminidasa disminuye la mortalidad de la infección en humanos. En la influenza humana el tiempo de inicio de la terapia antiviral es determinante del éxito. En estos días en animales se observó que los niveles más elevados de protección fueron observados dentro de las primeras 48 horas de la infección. La eficacia disminuye considerablemente en cuanto el agente fue administrado más de 60 horas después de la infección. No obstante la ventana terapéutica en el caso de la in-

fluencia humana aún no se ha determinado. En la serie de Tailandia en el 2004, los pacientes que llegaron a sobrevivir posterior al tratamiento con oseltamivir recibieron más tempranamente la terapéutica en comparación con los no sobrevivientes (4.5 días vs 9 días).⁸ Recientemente se han identificado ocurrencias naturales de resistencia a inhibidores neuraminidasa. No obstante, esto último ha sido lo más frecuente. En el futuro cabrá esperar la aparición de virus resistentes conforme llegase a incrementarse el número de pacientes bajo tratamiento o profilaxis.⁹

En estudios en animales se ha observado un efecto sinérgico al asociar oseltamivir y rimantadina.⁸ Asimismo, se ha observado que el incremento en la dosis de inhibidores de neuraminidasa mejora la sobrevida en estudios en animales. Han sido estudiadas otras combinaciones de agentes antivirales o asociaciones de fármacos. Ejemplo de lo anterior es la asociación de oseltamivir y probenecid y la combinación de un inhibidor de neuraminidasa y un adamantanato.⁸

Finalmente, resulta evidente la urgencia de desarrollar nuevos agentes antivirales, en particular inhibidores de neuraminidasa dadas las características de los diferentes brotes epidémicos, primordialmente la alta tasa de resistencias tempranas encontradas en el virus de la influenza A particularmente el tipo H5N1.⁹

A continuación se detallan algunas características del manejo de agentes antivirales en el caso de la influenza tipo A estacional. A partir de esto deberán efectuarse adecuaciones en el caso de enfrentarse a la influenza aviar. Las recomendaciones que se detallan a continuación provienen de la Organización Mundial de la Salud.^{8,9} No obstante, toda adecuación para un caso de influenza aviar no está exactamente basada en evidencia, ya que no provienen de estudios prospectivos comparativos, sino de la experiencia arrojada en los brotes epidémicos de esta enfermedad.

Oseltamivir. Actualmente se dispone de este agente antiviral como fosfato. La presentación es en cápsulas de 75 mg para uso oral así como polvo para preparar suspensión oral.

Consideraciones terapéuticas. En pacientes con disfunción renal, con una depuración de creatinina entre 10 a 30 mililitros/minuto, y quienes están considerados para recibir oseltamivir requieren ajuste en la dosis. Basado en datos de farmacocinética recomendados por el laboratorio fabricante deberá disminuirse la dosis a 75 mg una vez al día. No hay recomendación en particular en pacientes con disfunción hepática. No existe fundamento actual para recomendar dosis de carga o un incremento en la dosis en pacientes con un cuadro especialmente grave. No obstante, ha sido sugerido por algunos el incremento en la dosis, así como el incremento en la duración

del tratamiento. Los pacientes que tienen vómito dentro de una hora posterior a recibir la dosis de 75 mg vía oral, podrán recibir una segunda cápsula.

Dosis recomendadas son como sigue: Adultos, 75 mg cada 12 horas vía oral, niños mayores de un año de edad, se ajustará como sigue:

30 mg cada 12 horas en < 15 kg
45 mg cada 12 horas en > 15 a 23 kg
60 mg cada 12 horas en > 23 a 40 kg
75 mg cada 12 horas en > 40 kg

Todas las dosis son para su administración oral.

Zanamivir. La recomendación actual para el uso de este agente antiviral es principalmente en casos de resistencia conocida o sospechada a oseltamivir.

Cabe señalar, que al igual que en el caso anterior, no existen estudios controlados para hacer una recomendación basada en evidencia sustancial. No han sido reportados efectos adversos relevantes. Se ha mencionado cefalea y náusea, tanto en niños como adultos. También ha sido reportado broncoespasmo como un efecto a considerar.

Zanamivir está disponible exclusivamente para inhalación oral. Zanamivir ha sido aprobado por la FDA para su uso en mayores de siete años de edad. La dosis recomendada es de 10 mg cada 12 horas por inhalación oral. Este agente no requiere de ajuste en su dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía.

Es obvio que este antiviral tiene limitaciones en pacientes intubados y bajo ventilación mecánica.

Amantadina. Al igual que en el caso de los otros agentes antivirales ya descritos no existe suficiente evidencia para apoyar una recomendación en los casos de influenza aviar. Se reportan pocos efectos adversos y de naturaleza muy leve, tales como náusea, mareo o insomnio, todos ellos más comunes y prominentes en niños. Son pocos los casos reportados con alucinaciones, delirio y coma. Todos ellos principalmente en pacientes ancianos.

La amantadina está disponible en tabletas y cápsulas de 100 mg así como en jarabe.

El tratamiento recomendado en el caso de influenza tipo A estacional es de 100 mg cada 12 horas en adultos y niños entre 10 y 65 años de edad por cinco días. En pacientes mayores de 65 años una dosis de 100 mg al día es recomendada.

En niños menores de 10 años: Uno a nueve años, 5 mg/kg/día (no exceder 150 mg al día dividido en dos dosis).

En pacientes con insuficiencia renal deberá ser ajustada la dosis de acuerdo a la tasa de depuración de creatinina.

Rimantadina. No es excepción en este caso, ya que no se cuenta con estudios para sustentar alguna recomendación en particular. Son pocos también los efectos adversos. La rimantadina está disponible en tabletas de 100 mg, así como en jarabe. La dosificación recomendada es de 100 mg cada 12 horas para adultos y niños mayores de 12 años. En pacientes con disfunción grave renal o hepática deberá de hacerse la reducción a un 50% de la dosis. La duración del tratamiento recomendada es también por cinco días.

El acaparamiento y encarecimiento de estos agentes farmacológicos puede conducir a graves problemas de salud pública y a la incapacidad de distribuir dichos medicamentos en las áreas de necesidad. Las autoridades en salud deben planear para asegurar una distribución adecuada de estos medicamentos en áreas de brotes epidémicos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una serie de recomendaciones en el manejo de los pacientes con influenza aviar.⁹ Dentro de los lineamientos que cabe destacar están las medidas paralelas a la terapia antiviral. Como son el uso de antibióticos y el de esteroides.

Reconoce que aunque es común el uso de antibióticos de amplio espectro de manera empírica, recomienda que en los pacientes hospitalizados con influenza aviar no deben de utilizarse, a menos que exista justificación en términos de aislamiento bacteriano. Al igual que las recomendaciones anteriores, debemos tener en cuenta que es poca la experiencia que existe en cada escenario. En caso de que se elija iniciar tratamiento antibiótico, la OMS recomienda tomar en cuenta el conocimiento de los agentes bacterianos más frecuentes en cada medio hospitalario, patrones de resistencia y comorbilidades.

En pacientes con diagnóstico confirmado o fuerte sospecha de infección por virus de influenza aviar, y que no tienen necesidad de ventilación mecánica, no deberán emplearse antibióticos en forma profiláctica. Esta recomendación se basa en el hecho de que no existe evidencia que la profilaxis antibiótica disminuya la sobrepoblación bacteriana.

En pacientes con diagnóstico confirmado o fuerte sospecha de infección por virus de influenza aviar y que tienen indicación de ventilación mecánica, deberán ponerse en práctica todas las medidas pertinentes para evitar la neumonía asociada a ventilador. Se recomienda el uso juicioso de antibióticos, preferentemente siempre en bases bacteriológicas, tales como los cultivos cuantitativos.

Aunque, como se mencionó, no existen estudios prospectivos controlados, ninguna droga ha probado ser de valor profiláctico o terapéutico. Así, el tratamiento es esencialmente sintomático y de apoyo básico y/o avanzado. Se ha llegado a sugerir el uso de pulsos de metilprednisolona a razón de 250 mg por día a 500 mg por día durante tres a seis días. El tipo de pacientes que más se ve-

rían beneficiados con este abordaje terapéutico serían aquéllos con síntomas respiratorios progresivos, imagen de consolidación radiológica e incremento en los requerimientos de oxígeno.¹⁰

Recapitulando lo anterior, son principalmente sugerencias de la OMS basadas en las experiencias de brotes epidémicos recientes en Asia. Toda decisión terapéutica deberá de tomar en cuenta estas recomendaciones y el juicio propio del médico tratante. Las recomendaciones terapéuticas parten del manejo de los brotes de influenza tipo A estacional. Evidentemente el mejor abordaje para estos casos en que las medidas de manejo son pocas, es la prevención y la puesta en práctica de las medidas de educación y de salud pública.

CONCLUSIONES

Hasta el momento actual no existe tratamiento específico para la influenza aviar. Depende de los signos y síntomas que predominen al momento de detectar un caso será el manejo que se establezca. En la mayoría de los casos se utilizan medidas de apoyo vital, así como aislamiento y manejo adecuado de secreciones respiratorias. Dependiendo de la disponibilidad pueden emplearse antivirales. No existen niveles de evidencia lo suficientemente elevados para formular niveles altos de recomendación.

REFERENCIAS

1. Burkhead SK, Michaelson PG, Mair EA. Avian flu: What the otolaryngologist needs to know. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006; 135: 663-670.
2. Boyd M, Clezy K, Lindley R, Pearce R. Pandemic influenza: clinical issues. *MJA* 2006; 185: S44-S47.
3. Heymann DL. SARS and emerging infectious diseases: A challenge to place global solidarity above national sovereignty. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 350-3.
4. Fleming DM, Zambon M. Update on influenza and other viral pneumonias. *Infect Dis* 2001; 14: 199-204.
5. Weir E, Wong T, Gemmill I. Avian influenza outbreak: Update www.cmaj.ca on Jan. 30, 2004. Revised Feb. 9, 2004.
6. Daugherty EL, Branson R, Rubinson L. Mass casualty respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 51-56.
7. Tai DYH. SARS: How to manage future outbreaks? *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 368-73.
8. Brooks MJ, Joseph J, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline? *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 197-203.
9. WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. World Health Organization. 2006
10. Samson S, Wong Y, Path MRC, Kwok-Yung Y. Avian influenza virus infections in humans. *CHEST* 2006; 129: 156-168.