

Influenza A H1N1. Los desafíos
que planteó la pandemia:

Tratamiento del virus Influenza A
H1N1: ¿qué se sabe?



Angela Gentile

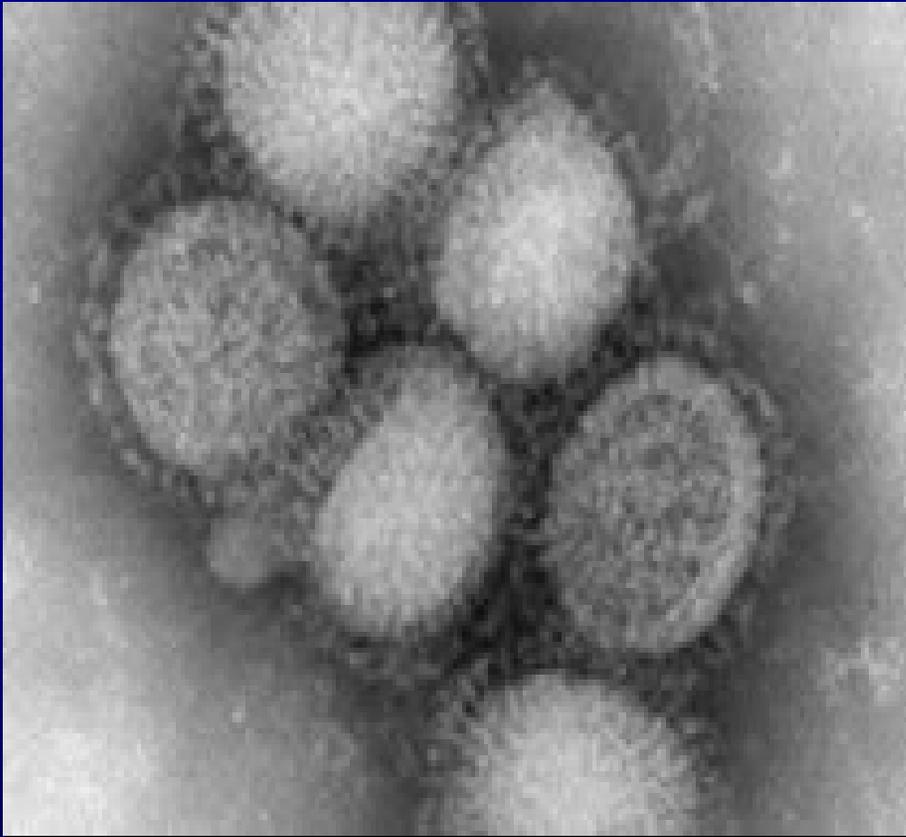
Epidemiología- Hospital de

Niños Gutiérrez

Agenda

- ✓ Datos epidemiológicos y Circulación viral
- ✓ Características de los pacientes hospitalizados:
factores de riesgo
- ✓ Uso de antivirales en la pandemia y en la etapa post pandémica.

Un nuevo virus, H1N1: Características epidemiológicas



- ✓ Trasmisión de persona a persona a través de secreciones respiratorias o por contacto con superficies contaminadas.(ojo/nariz/boca)
- ✓ Sobrevive en las superficies y puede infectar a una persona de 2 a 8 horas después de contaminar dicha superficie.
- ✓ *Trasmisión conjuntival o gastrointestinal???*

Tabla 5. Comparación preliminar y provisoria entre las infecciones producidas por *Influenza A* (H1N1) de origen porcino y por otros orthomyxovirus pertenecientes al tipo antigénico A.

Característica	<i>Influenza A</i> (H1N1) causante de pandemia en 1918	<i>Influenza A</i> (H2N2) causante de pandemia en 1957	<i>Influenza A</i> (H5N1) aviar	<i>Influenza A</i> (H1N1) e <i>Influenza A</i> (H3N2) estacionales	<i>Influenza A</i> (H1N1) de origen porcino (2009)
Transmisión interhumana	+++ / +++++	+++ / +++++	→ ± (extremadamente restringida)*	++	+++
Gravedad clínica	++++	+++	++++	++	++** / +++**

*: hasta el presente (enero de 2010).

** : la mayoría de los casos exhibe un curso moderado, sin necesidad de hospitalización o cuidado médico, semejante a lo observado ante la gripe estacional, aunque en ciertas áreas se ha registrado un grado significativo de gravedad clínica, especialmente entre personas jóvenes, incluyendo individuos previamente sanos (~30%), otros con patologías subyacentes y mujeres embarazadas.

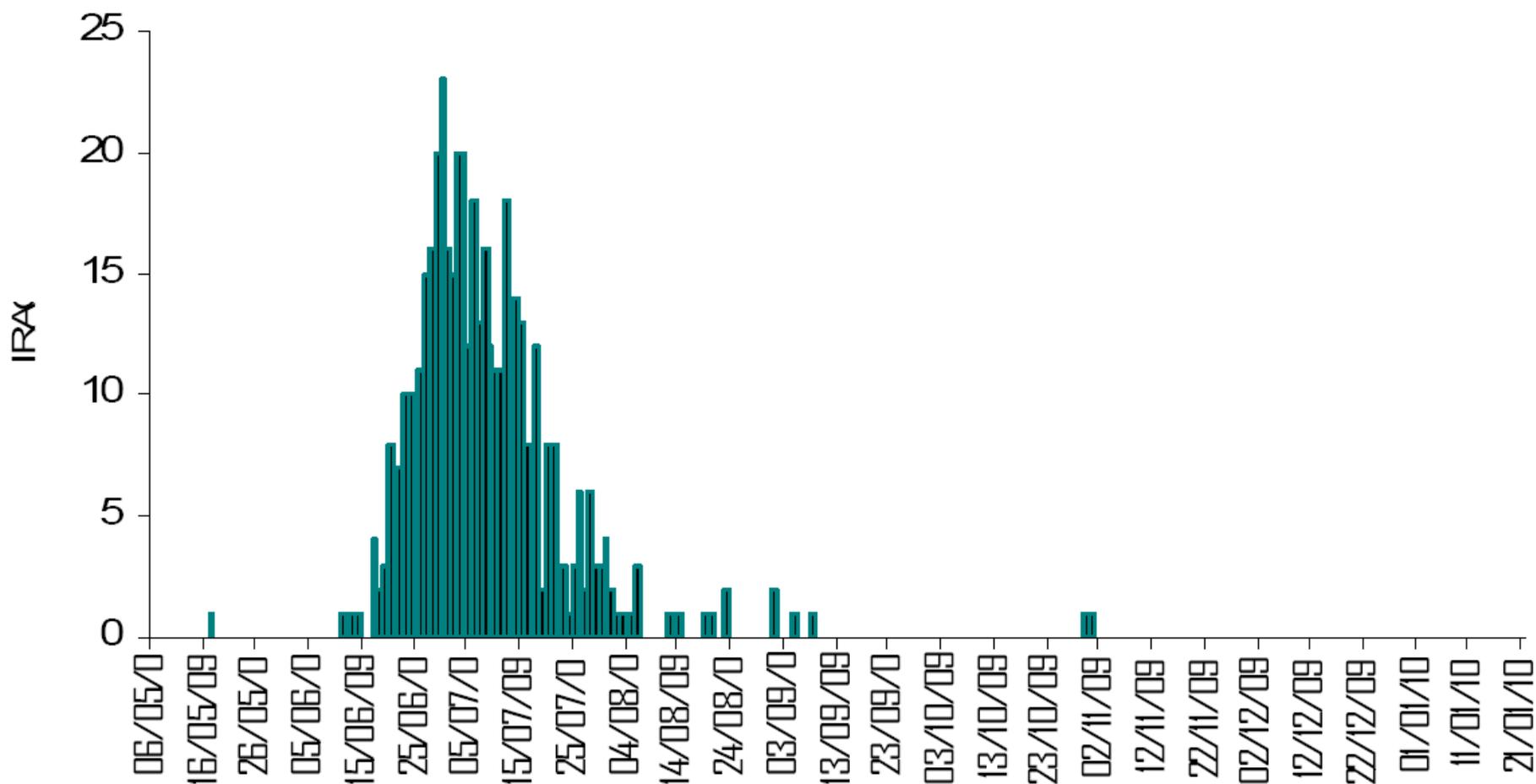


Ministerio de
Salud

Presidencia de la Nación

INFLUENZA PANDÉMICA (H1N1) 2010. REPÚBLICA ARGENTINA

INFORME SEMANA EPIDEMIOLÓGICA N° 3 FECHA INFORME: 28/01/2010



Circulación viral, Argentina, 2009

Hasta la semana epidemiológica 49 los virus *Influenza A (H1N1) 2009* e *Influenza A* sin subtipificar, sumados, representaron:

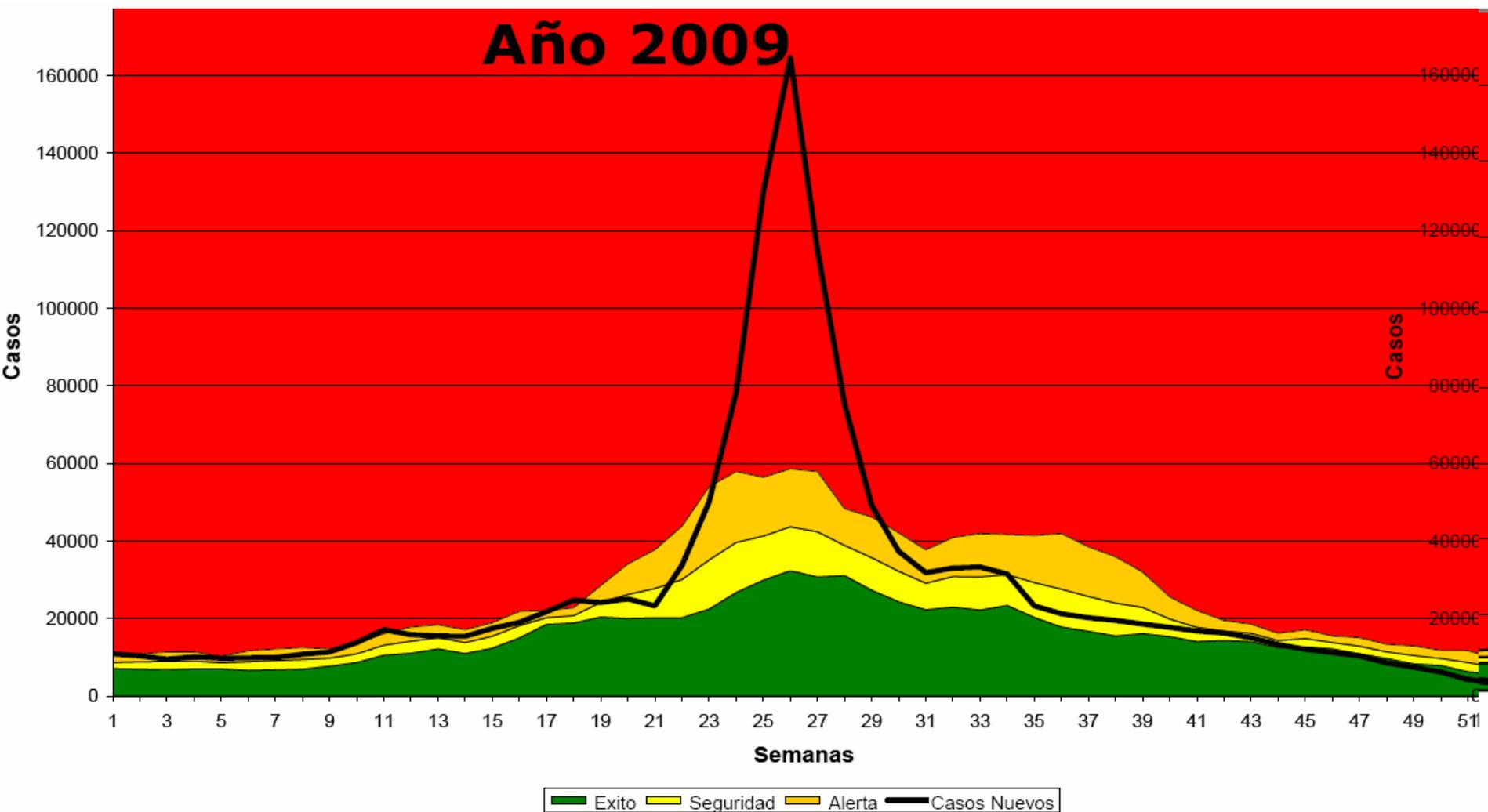
En pacientes de 5 años o más el 92,9% del total de virus respiratorios notificados

En pacientes menores de 5 años estos mismos virus representan el 22,2% del total de virus notificados para ese grupo, mientras que se eleva la proporción de Virus Sincicial Respiratorio, representado un 66,4%.



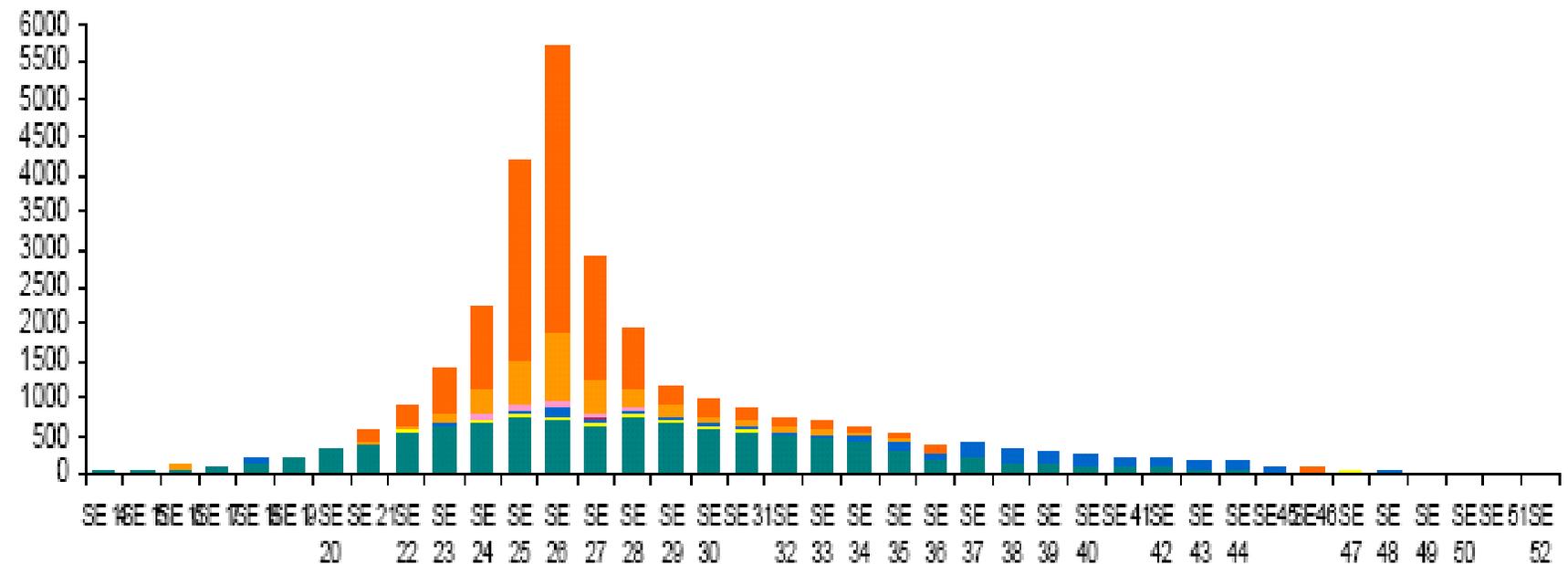
INFLUENZA PANDÉMICA (H1N1) 2010. REPÚBLICA ARGENTINA

INFORME SEMANA EPIDEMIOLÓGICA N° 3 FECHA INFORME: 28/01/2010



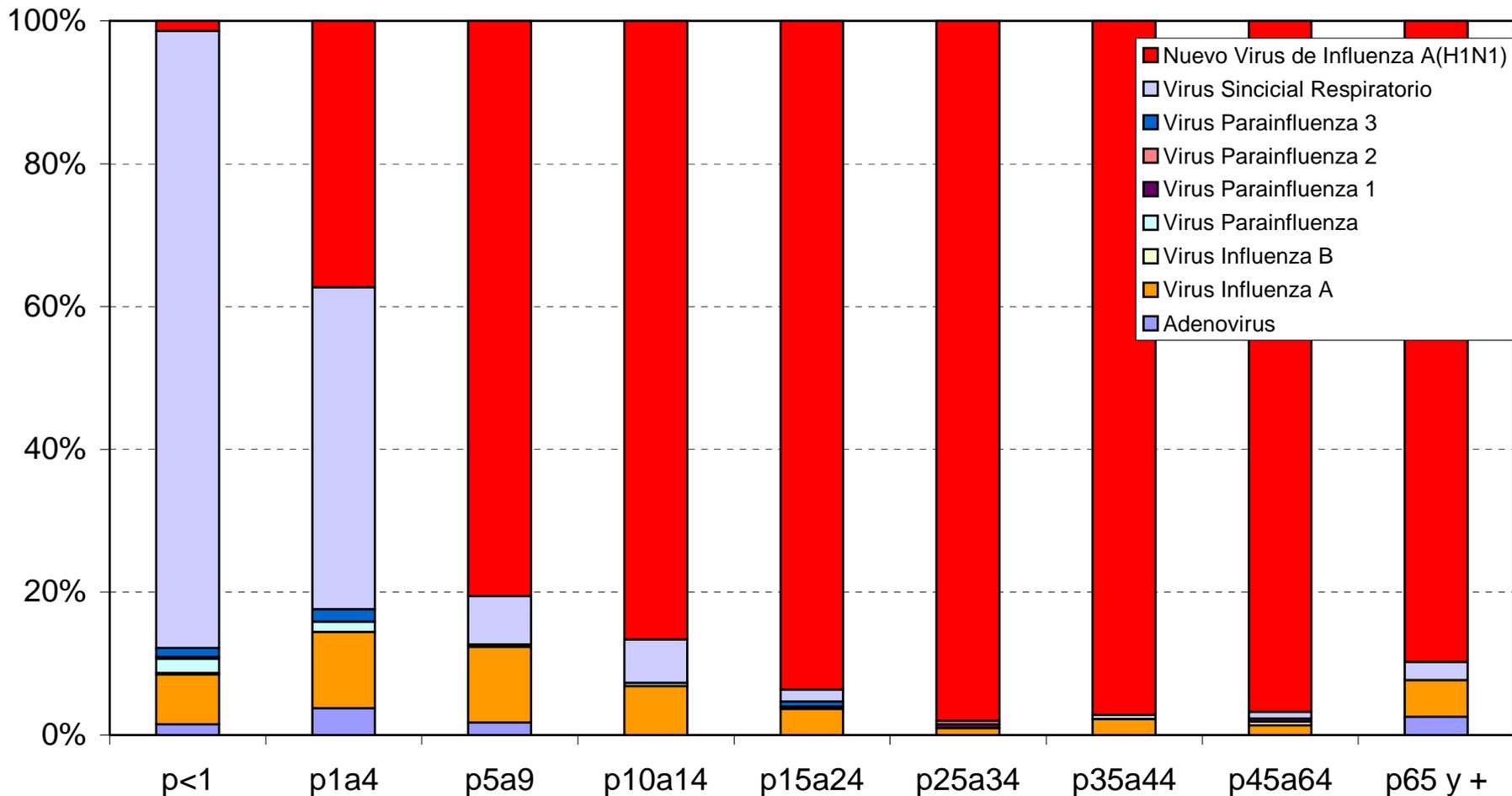
Distribución de virus respiratorios por semana epidemiológica, Argentina, 2009

Gráfico 6: Distribución de virus respiratorios por semana epidemiológica. Argentina 2009.

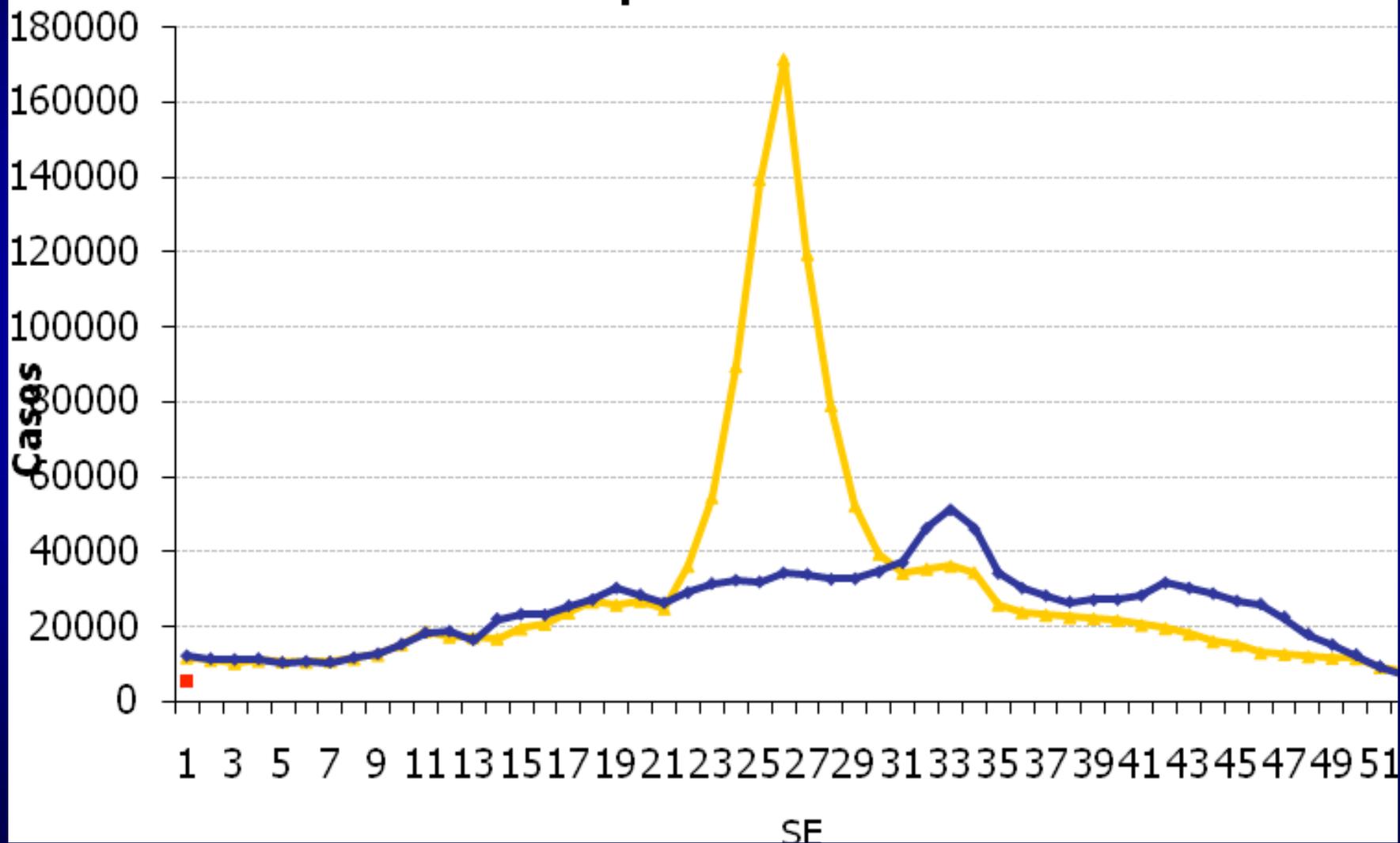


- Virus Sincicial Respiratorio
- Virus Influenza B
- Influenza pandémica (H1N1) 2009
- Adenovirus
- Influenza A Estacional
- Virus Parainfluenza
- Virus Influenza A sin subtipificar

DISTRIBUCION DE RESULTADOS DE VIRUS RESPIRATORIOS NOTIFICADOS PROPORCION POR GRUPOS DE EDAD ARGENTINA 2009

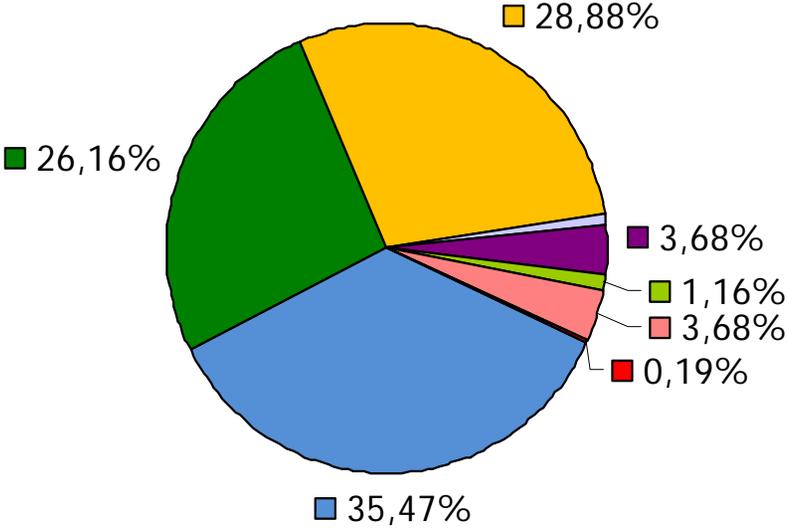


Casos de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) por semana. Total país. 2009 a 2011.



Virus Respiratorios, Argentina 2011 (Sem.Epid.9)

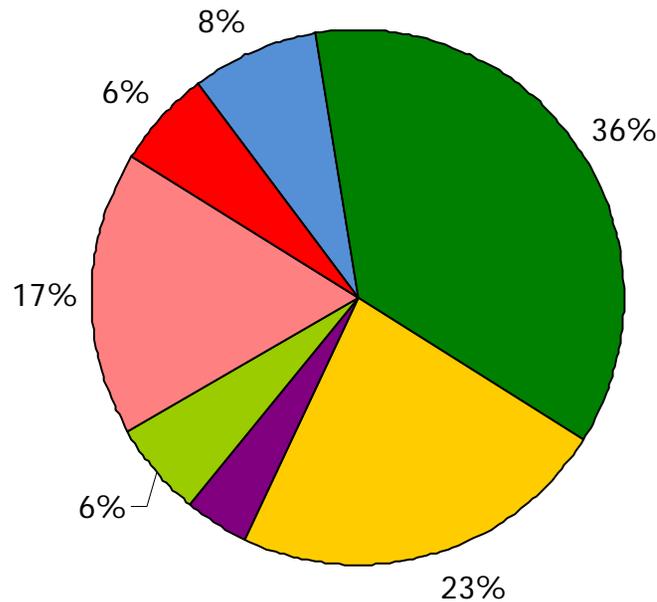
Virus respiratorios en menores de 5 años.
n=516 Muestras estudiadas=3267



- Virus Sincicial Respiratorio
- Adenovirus
- Virus Parainfluenza
- Virus Influenza B
- Metapneumovirus
- Virus Influenza A H3 Estacional
- Influenza A no subtipificado
- Influenza pandémica (H1N1) 2009

Virus Respiratorios, Argentina 2011 (Sem.Epid.9)

Virus respiratorios en pacientes de 5 a 64 años
n= 52 Muestras estudiadas=685



■ Virus Sincicial Respiratorio
■ Virus Parainfluenza
■ Metapneumovirus
■ Influenza A no subtipificado

■ Adenovirus
■ Virus Influenza B
■ Virus Influenza A H3 Estacional
■ Influenza pandémica (H1N1) 2009

Sociedad Argentina de Pediatría Comité Nacional de Infectología

Influenza A H1N1 Virus (IFA H1N1) y VSR: Patrón clínico epidemiológico en niños hospitalizados en Argentina.

Autores: A. Gentile, J. Bakir, M. F. Lución, G. Ensinck, M. Bruno, A. Falaschi, R. Moreno, R. Bologna, N. Bidone, A. Gaiano, A. Cané, C. Russ, Influenza Working Group.

Buenos Aires, Argentina.

Población

Casos sospechosos: 2368

Casos confirmados: 720 (30.4%)

Distribución de los casos sospechosos y confirmados por Jurisdicción

<i>Jurisdicciones</i>	<i>Casos sospechosos</i>		<i>Casos confirmados (pH1N1)</i>	
	N	%	N	%
Bs As (CABA)	1000	42.2	353	49.0
Buenos Aires	480	20.3	90	12.5
Santa Fé	307	13.0	174	24.2
Mendoza	206	8.7	34	4.7
Córdoba	127	5.4	32	4.4
Corrientes	95	4.0	13	1.8
Jujuy	83	3.5	21	2.9
Chaco	65	2.7	2	0.3
Formosa	5	0.2	1	0.1
Total	2368	100.0	720	100.0

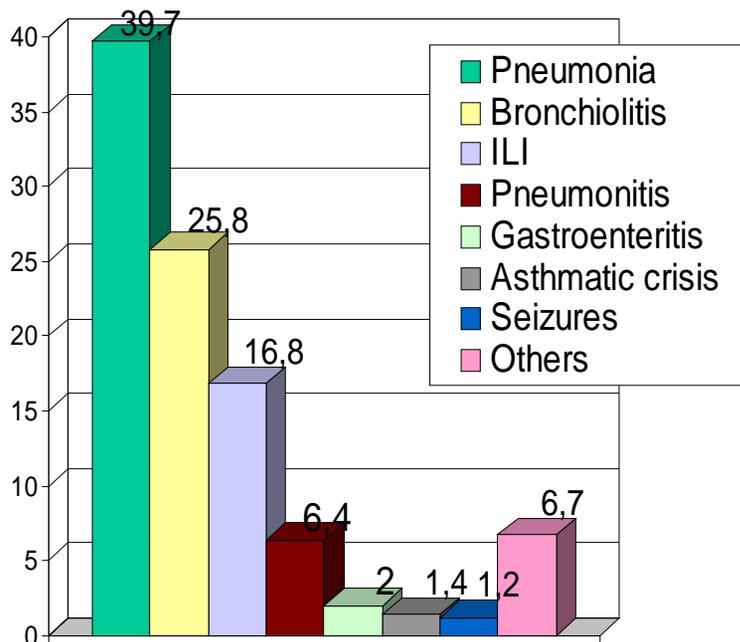
Edad Mediana: 12 meses

Media de edad 30.2 meses SD: 43.6



Manifestaciones clínicas

Casos confirmados



N: 802

Pacientes con mas de una manifestación clinica: 82

Casi el 22% de los pacientes que no cumplieron la definición de caso sospechosos eran pH1N1 patients.

Validez de la definición de caso sospechosos

ARI	PCR		Total
	H1N1	(-)	
Yes	610	1253	1863
No	110	395	505
Total	720	1648	2368

Sensibilidad: 84.7%

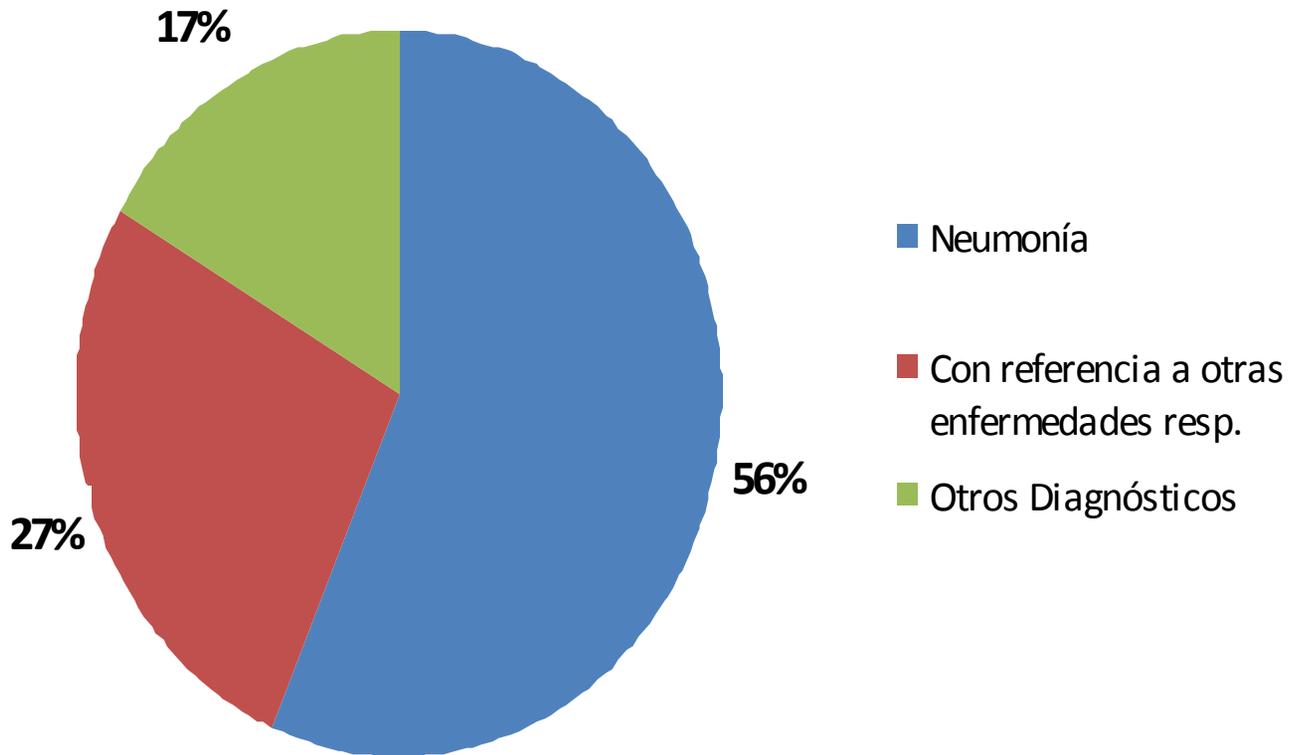
Especificidad: 24.0%

VPP: 32.7%

VPN: 78.2%

Estudio Nacional de Caracterización Clínica de casos Hospitalizados Fallecidos por Virus Pandémico (H1N1) 2009 Argentina -- Informe Final (332 casos)

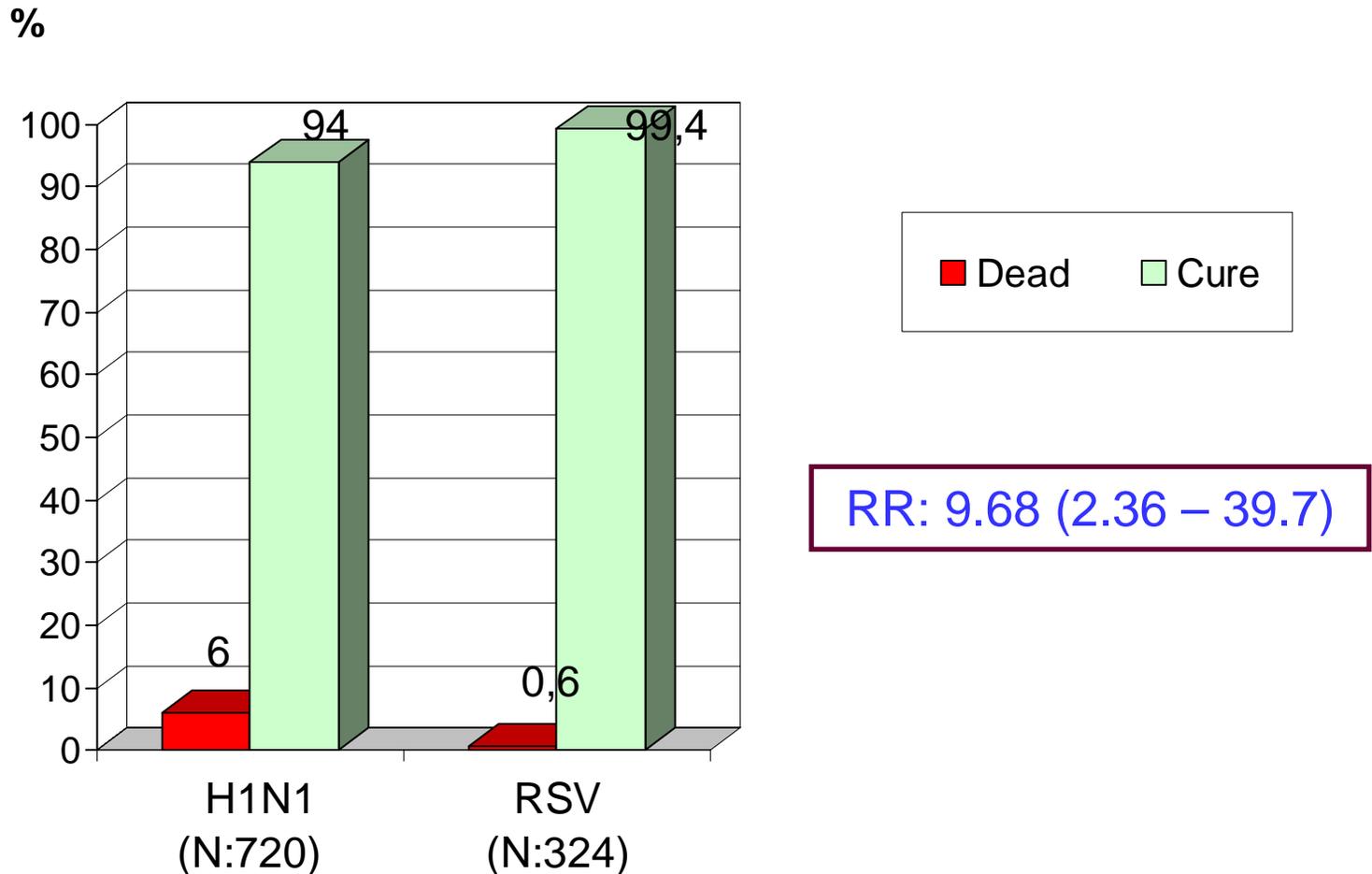
Impresión diagnóstica al Ingreso -- Menores de 14



EPOC – Asma
Atelectasia – TB --
Insuficiencia
Resp...

Síndrome febril
Embarazo
Shock Séptico
LLA o HIV...

Pacientes infectados con pH1N1 y VSR: Tasa de letalidad



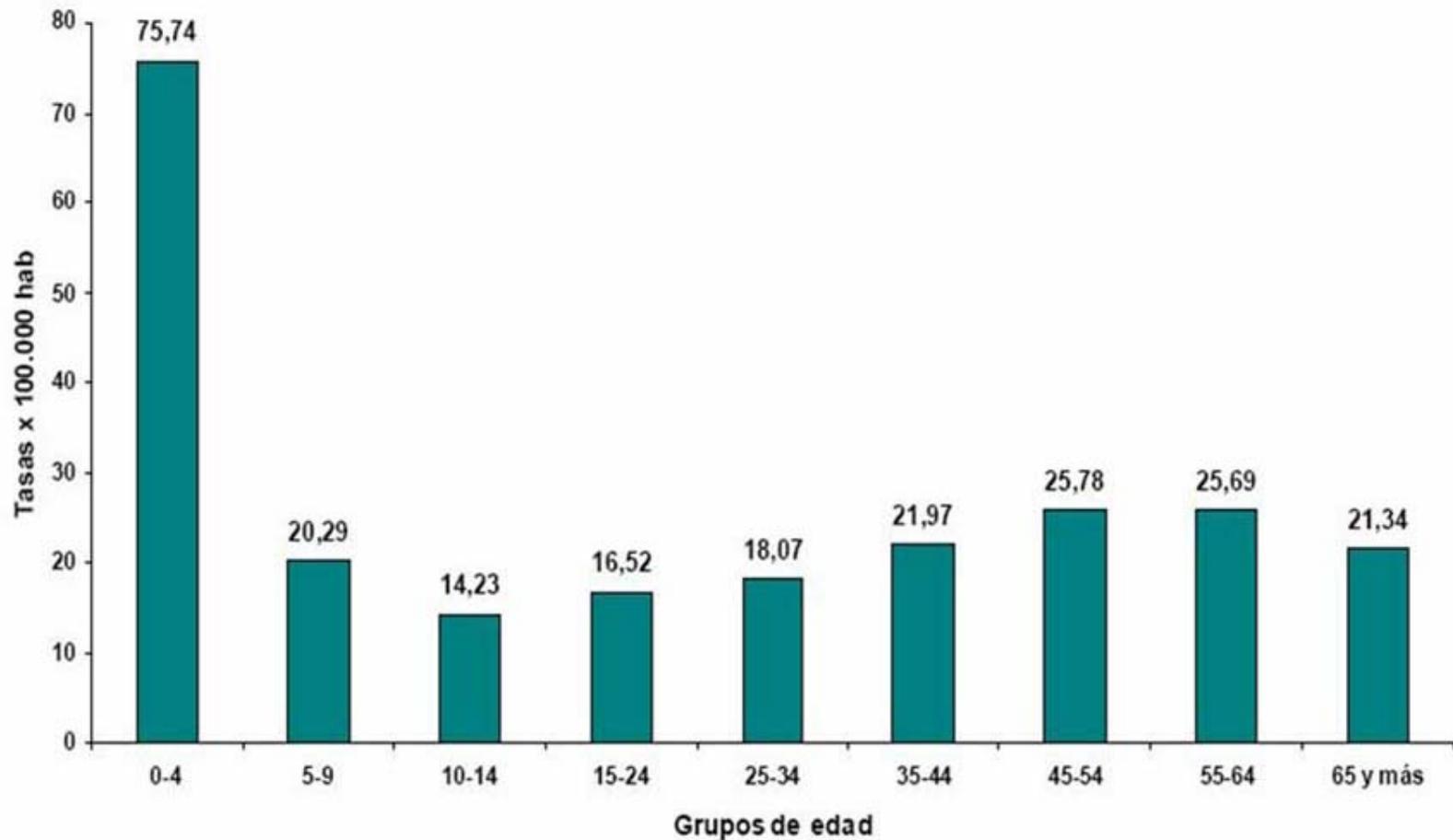
Lethality risk factors of H1N1 infected patients (n=720)

Risk Factor		Total	Lethality		RR	95%CI	P
			N	%			
Underlying disease							
	Yes	407	34	8.4	2.91 (1.41 – 5.97)		0.0035
	No	313	9	2.9			
- Chronic neurological disease	Yes	76	16	21.1	5.02 (2.84 – 8.89)		0.0000
	No	644	27	4.2			
- Genetic disease	Yes	24	5	20.8	3.82 (1.65 – 8.83)		0.0109
	No	696	38	5.5			
- Malnutrition	Yes	41	7	17.1	3.22 (1.53 – 6.79)		0.0079
	No	679	36	5.3			
Prematurity							
	Yes	74	9	12.2	2.31 (1.15 – 4.63)		0.0326
	No	646	34	5.3			

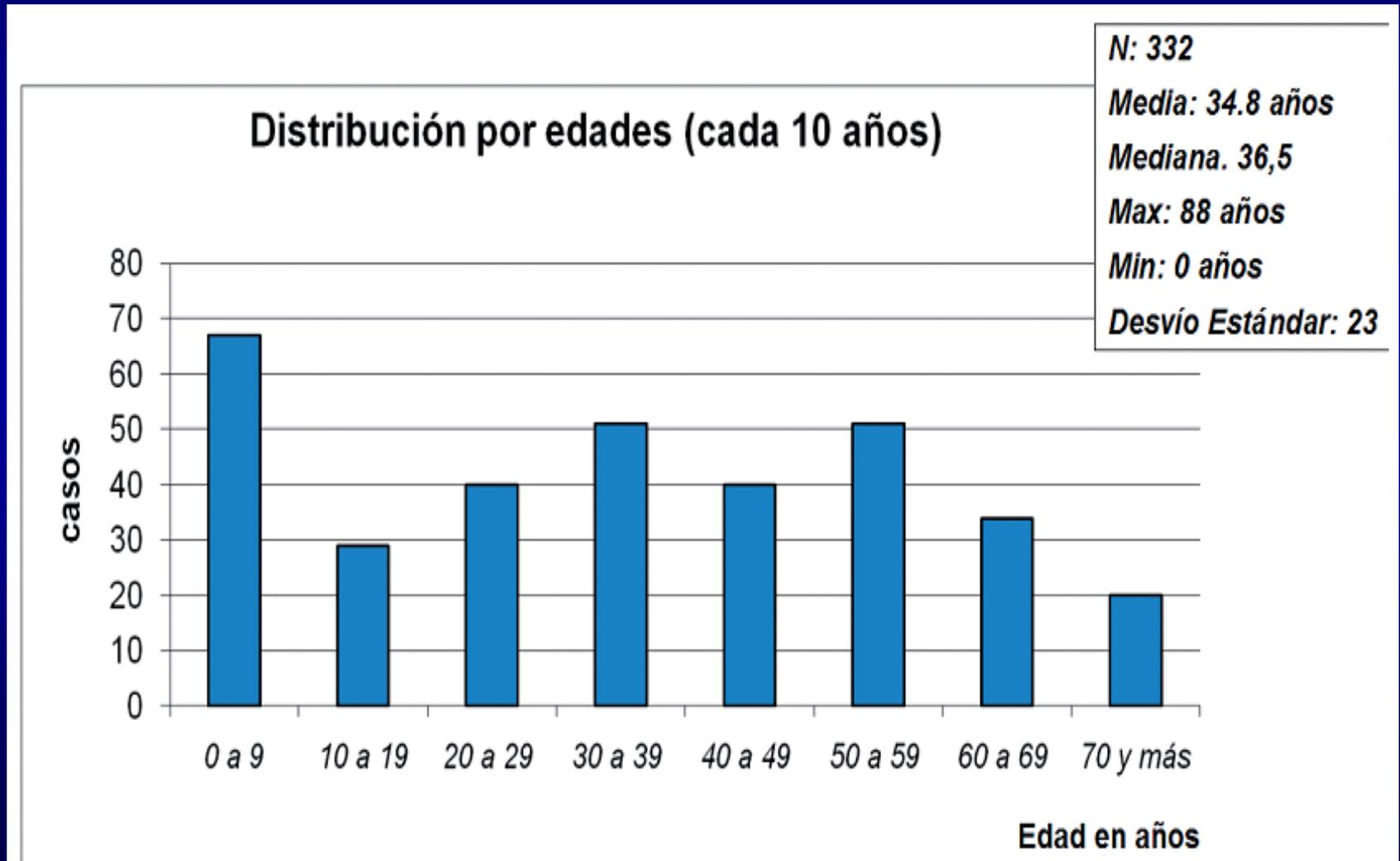
Riesgo de hospitalización

Han requerido **hospitalización**, por criterios de gravedad, 13.924 casos, lo que representa **una tasa de hospitalización por IRA grave de 34,1 casos por 100.000** habitantes. El grupo de edad más afectado entre los casos graves en estudio y **confirmados para H1N1 son los menores de 5 años (75,7 por 100.000)**

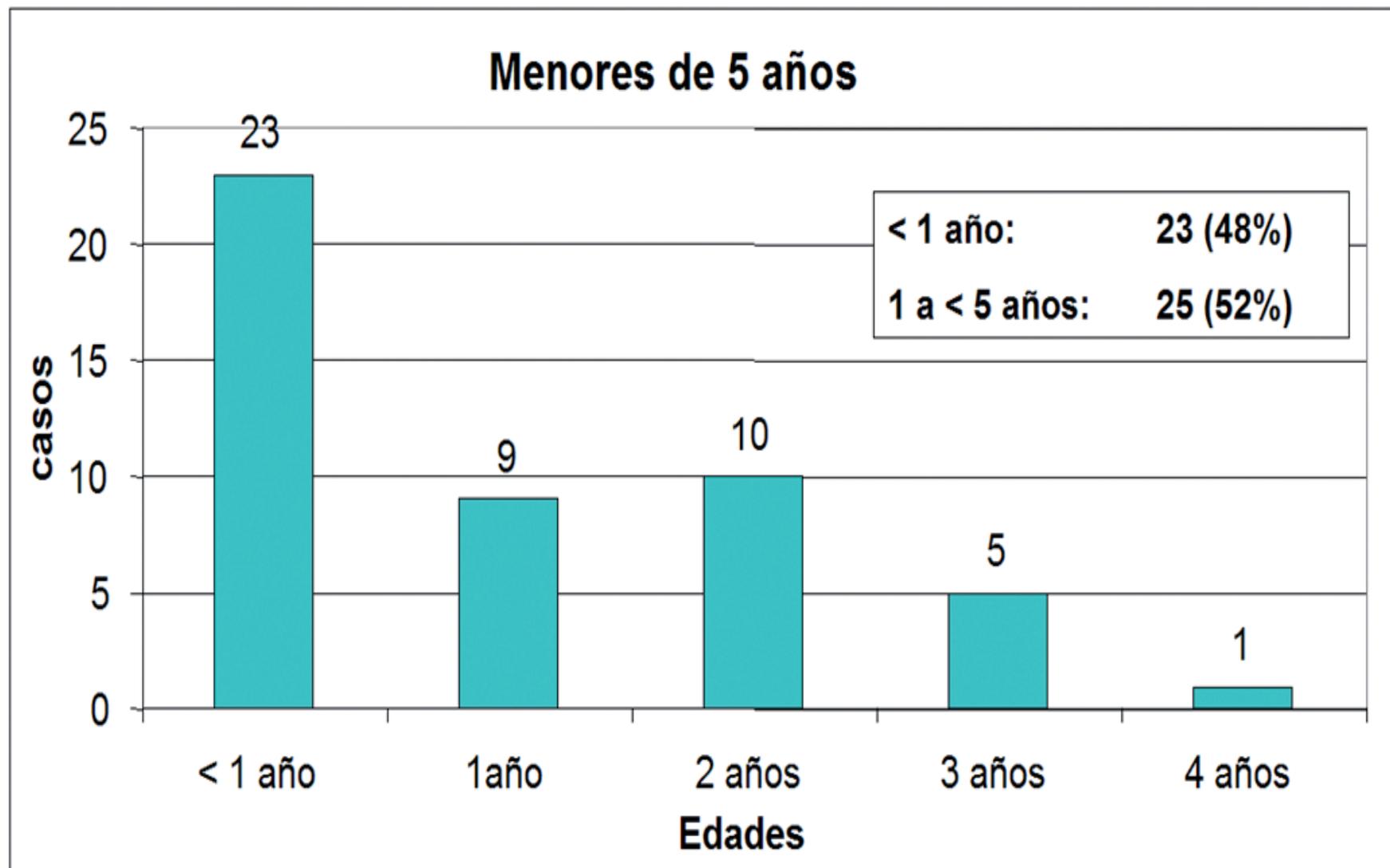
Distribución de IRAG según grupos de edad. Tasas por cien mil habitantes. Argentina 2009. n= 10. 066.



Estudio Nacional de Caracterización Clínica de casos Hospitalizados Fallecidos por Virus Pandémico (H1N1) 2009 Argentina. Informe Final (332 casos).

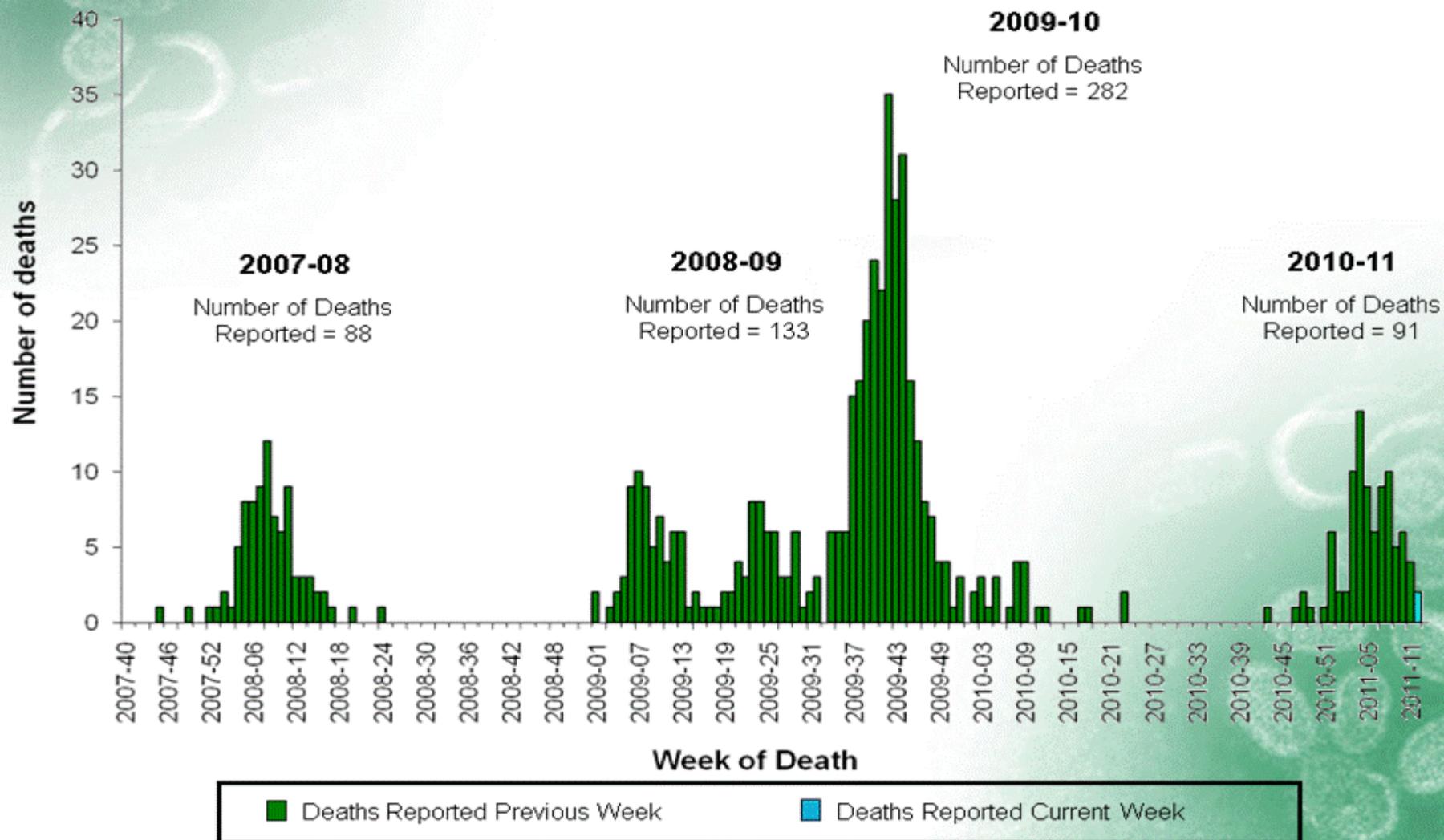


Estudio Nacional de Caracterización Clínica de casos Hospitalizados Fallecidos por Virus Pandémico (H1N1) 2009 Argentina -- Informe Preliminar (289 casos)



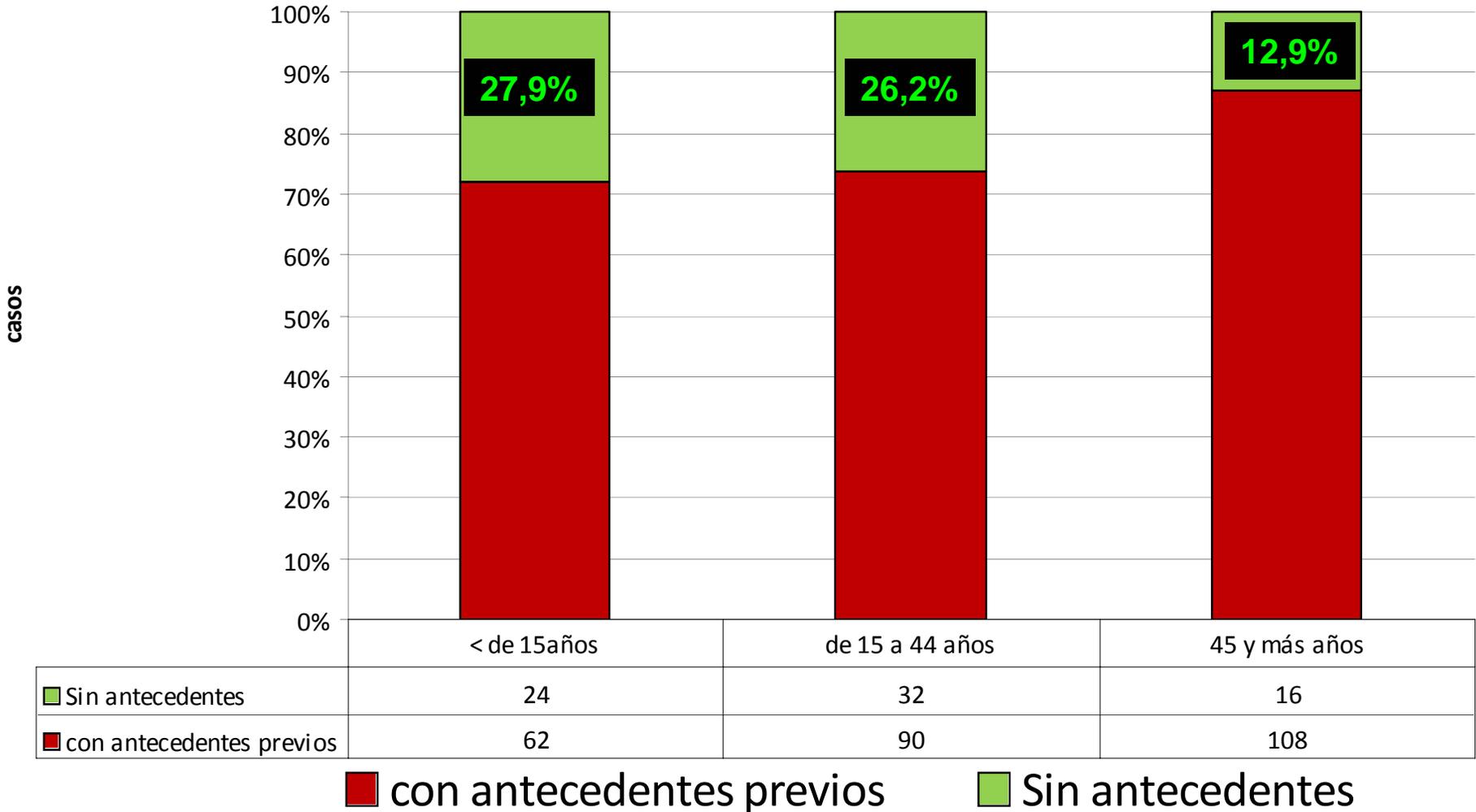
A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2007-08 season to present



Estudio Nacional de Caracterización Clínica de casos Hospitalizados Fallecidos por Virus Pandémico (H1N1) 2009 Argentina -- Informe Final (332 casos)

Comorbilidades y/o condiciones subyacentes: generalidades



Antivirales: mecanismos de acción

- ✓ Los medicamentos antivirales para influenza tienen el potencial de reducir la gravedad y duración de la enfermedad y el riesgo de desarrollar complicaciones por este virus, incluyendo enfermedades graves y muerte.
- ✓ Los virus de Influenza son sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir, de acuerdo a estudios realizados *in vitro*.

Antivirales: administración

- ✓ La mayor efectividad del tratamiento se ha demostrado con la administración dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas y por 5 días.
- ✓ También se obtiene respuesta favorable en los pacientes con alto riesgo de complicaciones por influenza o en pacientes con enfermedad grave o progresiva, aún si se comenzara el tratamiento luego de las 48 hs de iniciados los síntomas.

Co infección bacteriana

Table 2. Coinfection patterns in severe and mild H1N1pdm influenza.

AGENT(S) DETECTED	DISEASE SEVERITY		ALL SUBJECTS
			(n = 199)
			n (%)
	Severe	Mild	
	(n = 39)	(n = 160)	
	n (%)	n (%)	
<i>S. pneumoniae</i>	22 (56.4)*	40 (25.0)	62 (35.5)
<i>H. influenzae</i>	9 (23.1)**	95 (59.4)	104 (52.3)
<i>S. aureus</i> (any)	1 (2.6)***	40 (25.0)	41 (20.6)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	0 (0.0)	6 (3.7)	6 (3.0)
Other bacterial respiratory pathogens [†]	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (2.5)
(<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>A. baumannii</i>)			
RSV A	6 (15.4) ^{††}	5 (3.1)	11 (5.5)
Other viruses ^{††}	1 (2.6)	8 (5.0)	9 (4.5)
(HRV, HCoV-229E, HCoV-OC43, RSV B)			
Any coinfection	15 (38.5)	110 (68.7)	125 (62.8)
Other bacterial agent ± <i>S. pneumoniae</i> OR Any virus in addition to H1N1			
Coinfection in addition to <i>S. pneumoniae</i> (n = 62)	10 (25.6)	30 (18.7)	40 (20.1)
Other coinfection without <i>S. pneumoniae</i> (n = 137)	5 (12.8) ^{††}	80 (50.0)	85 (42.7)

* $p = 0.0004$; ** $p < 0.0001$; *** $p = 0.0008$; [†] $p = 0.0085$; ^{††} $p = 0.0017$.

[†]No evidence of other bacterial respiratory pathogens in any subjects, including: *C. pneumoniae*; *L. pneumophila*; *M. pneumoniae*; *M. tuberculosis*; *N. meningitidis*; *Staphylococcus aureus*; *Enterobacter* spp.; *Enterococcus* spp.; *Pseudomonas* spp.; *S. pyogenes*.

^{††}No evidence of other viral respiratory pathogens in any subjects, including: strains of FLUAV other than H1N1pdm, FLUBV, HPIV 1-4, HMPV, HEV, HAdV. The *A. baumannii*-positive case was also positive for *S. aureus*.

doi:10.1371/journal.pone.0008540.t002

To evaluate the contribution of coinfection to the mortality observed in Argentina, we examined 199 cases of previously diagnosed H1N1 pdm infections from Argentina, including 39 cases classified as severe and 160 cases categorized as mild, using MassTag PCR, a multiplex PCR system that assesses 30 to 40 microbial agents in a single reaction.

Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, et al. (2009) *Streptococcus pneumoniae* Coinfection Is Correlated with the Severity of H1N1 Pandemic Influenza. PLoS ONE 4(12): e8540.

Co- infección bacteriana: impacto de *Streptococcus pneumoniae*

Table 4. Relationship of presence of *S. pneumoniae* in NPS to H1N1pdm disease severity in 6-to-55 year-old subjects.

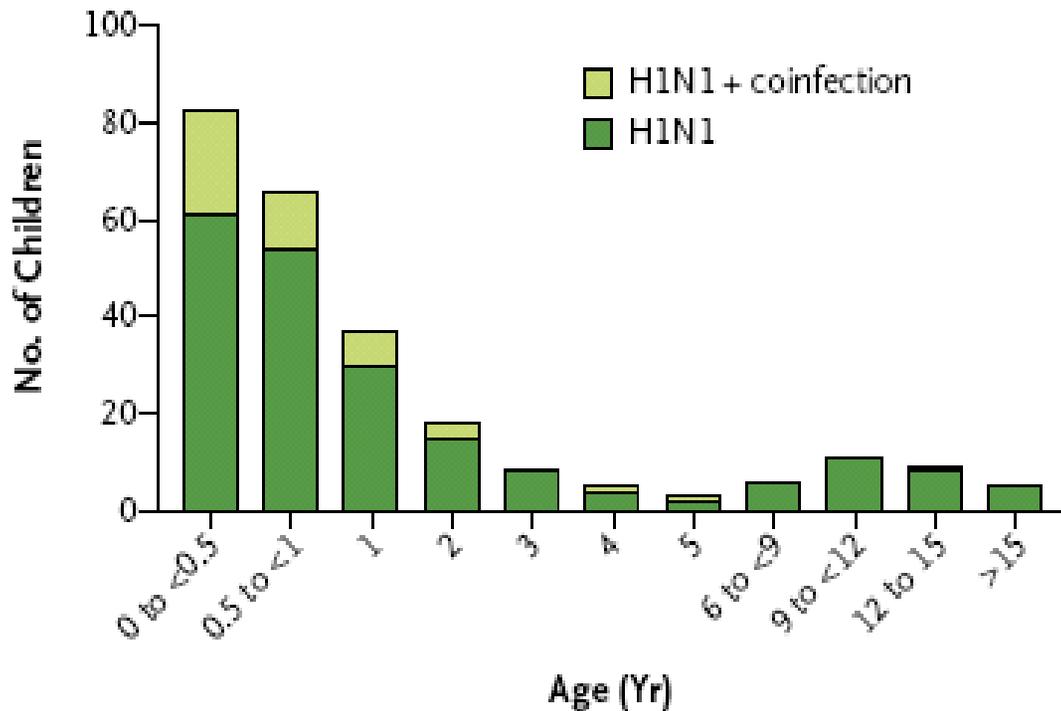
Variable	Unadjusted odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)*	p value
<i>S. pneumoniae</i> (+)	7.43 (2.70, 20.42)	0.0001	125.46 (16.95, 928.72)	<0.0001

*Adjusted for presence of RSV A in NPS, total number of agents detected in NPS, and presence of medical risk factor. Likelihood ratio of model fit, $p < 0.0001$.
doi:10.1371/journal.pone.0008540.t004

Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, et al. (2009) *Streptococcus pneumoniae* Coinfection Is Correlated with the Severity of H1N1 Pandemic Influenza. *PLoS ONE* 4(12): e8540.

Co- infección bacteriana

B H1N1 Alone and Coinfection



Among patients with 2009 H1N1 influenza, 25 had confirmed or presumptive bacterial pneumonia, with empyema developing in 4 of these children (*Streptococcus pneumoniae* in 1 patient, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in 1 patient, and negative cultures in 2 patients).

Tratamiento de la Neumonía

- ✓ Las coinfecciones bacterianas pueden ocurrir durante o después del contagio con virus influenza.
- ✓ El tratamiento de la neumonía debe incluir oseltamivir más antibióticos **cuando el virus de la influenza circula en la comunidad** y el médico considera que este puede ser causa o coincidir con neumonía de otra etiología.
- ✓ Haber recibido la vacuna contra la influenza, no descarta que se pueda padecer una infección por virus influenza.
- ✓ El tratamiento antiviral empírico temprano debe iniciarse en las personas vacunadas con sospecha de influenza si está indicado.

Etapa pandémica: ¿A quien debemos indicar tratamiento?

Se iniciará *tratamiento* con oseltamivir en las siguientes situaciones:

- *En la internación*: todo paciente con Infección Respiratoria Aguda Grave independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.

Se inicia tratamiento sin esperar laboratorio. Si se recupera otro agente etiológico viral (Virus sincicial respiratorio, Parainfluenza, Adenovirus) se podrá suspender el oseltamivir.

- *En el área ambulatoria*: Todo individuo que sea calificado como caso sospechoso y pertenezca a alguno de los grupos con factores de riesgo para la vacunación contra influenza estacional,* siempre dentro de las 48 horas de iniciado los síntomas.

Etapa post pandémica: ¿A quien debemos indicar tratamiento?

- ✓ Pacientes con Infección Respiratoria Aguda grave o progresiva aunque hayan recibido la vacuna antigripal.
- ✓ Pacientes con alto riesgo de padecer complicaciones por influenza.

Oseltamivir y zanamivir

- La vigilancia epidemiológica viral y los datos de resistencia muestran que más del 99% de las cepas de virus influenza circulantes **son sensibles a dichas drogas.**
- La elección de la droga, la dosis, y la duración de la terapia están basadas en la edad del paciente, peso, la función renal. Presencia de condiciones médicas de base, indicaciones de usos (tratamiento o profilaxis) y la potencial interacción con otras medicaciones.
- **Fundamental: la vigilancia epidemiológica y de laboratorio**

Indicaciones

✓ Oseltamivir o zanamivir pueden ser usados para tratar personas con:

- Virus p(H1N1) (2009)
- Virus H1N1 estacional,
- Virus A (H3N2)
- Virus Influenza B o
- Cuando el tipo de virus influenza o el subtipo de influenza A es desconocido.

✓ Se han observado altos niveles de resistencia a amantadina y rimantadina entre los virus influenza A circulantes. (estas drogas no deben ser usadas)

Antivirales: indicaciones

Con presentación clínica habitual no complicada: pacientes ambulatorios

Solo se tratan los pacientes de grupo de riesgo

Con presentación clínica grave o progresiva: pacientes internados

Se tratan todos los niños]

En el caso de ser niños menores a 5 años, si se recibe el resultado virológico positivo para otro virus respiratorio, se debe suspender el tratamiento antiviral.

[1]Presentan factores de riesgo para complicaciones por influenza:

Niños prematuros y/o desnutridos,

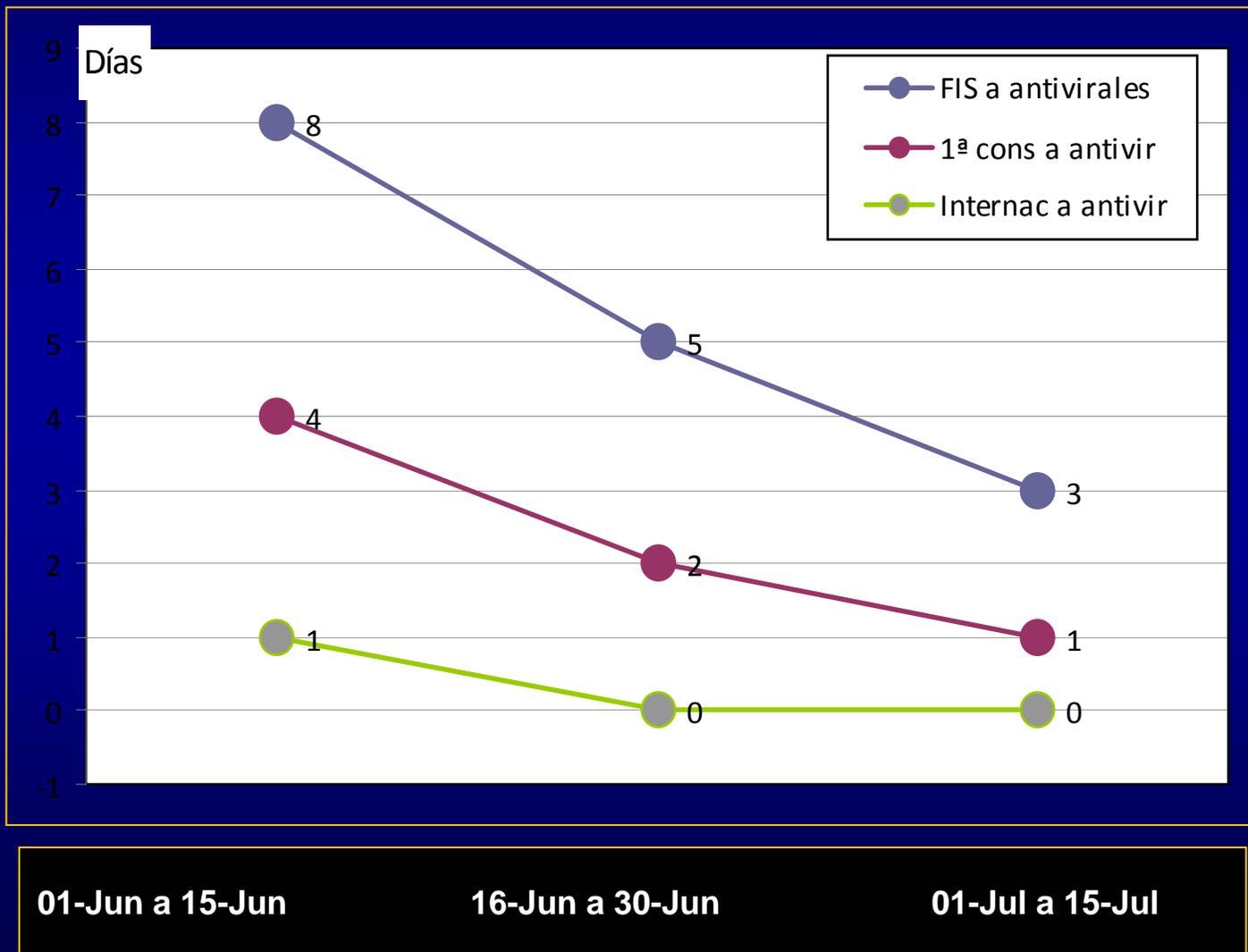
Mujeres embarazadas o puérperas (dentro de las dos semanas posteriores al parto)

Enfermedades respiratorias: Enfermedad respiratoria crónica (hernia diafragmática, EPOC, Enfisema Congénito, Displasia Broncopulmonar, Traqueostomizados crónicos, bronquiectasias, fibrosis quística, etc).

Enfermedad cardíaca crónica (excepto hipertensión arterial) , enfermedades metabólicas (incluyendo diabetes), insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedades neurológicas o neuromusculares, enfermedades hematológicas, inmunosupresión (incluyendo infección por VIH e inducida por fármacos), niños recibiendo tratamiento crónico con aspirina, personas de 65 años o más, obesos mórbidos (en adultos: IMC >40) ,

Pacientes oncohematológicos y trasplantados

Tiempo entre eventos (días): antivirales



Resistencia al oseltamivir

Se propuso que resistencia no es reacción a sobre-uso de drogas

Las mutantes R ya se encontrarían en el huésped

R es un cambio desde histidina a Tirosina en posición 274, de la NA viral que emergió en sitios donde el oseltamivir fue poco usado.

1. Science 22 Febrero, pp 1162
2. Scott Layne, Univ. California
3. Science 2009; 324, 8 May: 705:

Resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa, Octubre 2010-Marzo 2011

	Oseltamivir	Zanamivir
Influenza A H3N2 (n:586)	1 (0.2)	0
Influenza A H1N1 (n: 2298)	17(0.7)	0
Influenza B (n: 485)	0	0

Antivirales: efectos adversos

- ✓ El uso de antivirales sin indicación justificada expone a riesgos de efectos adversos y aumenta la probabilidad de resistencia.
- ✓ Los niños menores de 1 año deben ser tratados bajo estricta supervisión médica. Además los menores de 3 meses deben ser atendidos en el ámbito hospitalario, y solo se indicarían antivirales en situaciones críticas, debido a la limitada información disponible sobre el uso en este grupo etario.
- ✓ El tratamiento o profilaxis antiviral no son contraindicaciones para el amamantamiento.

Antivirales: efectos adversos

- ✓ Los efectos adversos del **oseltamivir** más frecuentes son los gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia. La toma del medicamento con alimentos disminuye estos efectos adversos.
- ✓ Ocasionalmente: se ha relacionado con convulsiones, confusión o conducta anormal durante el curso de la enfermedad, particularmente entre niños y adolescentes.

Antivirales: efectos adversos

- ✓ El zanamivir se administra por inhalación usando un “Diskhaler” patentado que se distribuye con el medicamento. Se presenta como un polvo seco, no un aerosol, y no debe administrarse utilizando nebulizadores, respiradores u otros dispositivos para administrar medicamentos en forma de solución en aerosol.
- ✓ La inhalación oral del zanamivir puede producir tos, molestias nasales y en la garganta. En raras ocasiones produce hiperreactividad bronquial, por lo que es necesario evaluar el riesgo y el beneficio de su indicación en pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El zanamivir inhalatorio, está aprobado para tratamiento en mayores de 7 años y como profilaxis a partir de los 5 años de edad.

Quimioprofilaxis

En la situación epidemiológica actual, la indicación de quimioprofilaxis a la población general no está justificada.

La quimioprofilaxis está indicada solamente en:

- ✓ Pacientes de alto riesgo para complicaciones de influenza, que se encuentren dentro de las dos primeras semanas de haber recibido la vacuna de influenza.
- ✓ Pacientes de alto riesgo para complicaciones de influenza que no hubieran recibido la vacuna.
- ✓ Pacientes con inmunosupresión grave.
- ✓ Durante un brote de influenza en una institución cerrada.

Siempre la quimioprofilaxis debe ser indicada dentro de las primeras 48 horas posteriores a la exposición

La vacunacion anual con vacuna Influenza es la medida de mas efectiva para prevenir la infeccion y las complicaciones por este virus.

Gracias!!!