



SICAM

Sociedad Inmunología
Comunidad de Madrid

RECOMENDACIONES DE PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA GRIPE A/H1N1 PARA PACIENTES CON ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA.

Grupo de Trabajo y Expertos:

Dr. Eduardo Fernández-Cruz, Dr. Silvia Sánchez-Ramón, Dra. Diana Alecsandru, Dr. Javier Carbone, Dra. Juana Gil, Dra. Carmen Rodríguez-Sainz (Unidad de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Dra. Julia Sequí (Hospital Carlos III), Dr. Jose Luis Vicario (Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid), Dra. Luisa M Villar (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Dra. Estela Paz (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Dra. Margarita López Trascasa (Hospital La Paz, Madrid) por la Junta Directiva de SICAM.

DEFINICIÓN DE PACIENTE CON PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico es una red compleja de células y moléculas que regulan la homeostasis del organismo y que componen la línea de defensa natural frente a las infecciones. Cuando el sistema inmunológico carece de alguno de sus componentes o se produce un trastorno de su regulación, el resultado es una inmunodeficiencia, que compromete su función inmunoprotectora frente a las infecciones. Estas patologías del sistema inmunológico pueden ser heredadas, como las inmunodeficiencias primarias o adquiridas, ya a través de una infección por virus u otros patógenos, o como un efecto secundario de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y trasplantes. La gestación es otro proceso asociado a un estado de inmunosupresión transitoria.

La respuesta inmunológica frente a virus tipo influenza (gripe H1N1 y gripe estacional) puede estar comprometida en los pacientes con enfermedades del sistema inmunológico, haciéndolos más susceptibles a presentar complicaciones infecciosas e inflamatorias.

Los virus de la gripe producen en el organismo una infección respiratoria aguda con afectación de las células epiteliales del tracto respiratorio. En las pandemias de gripe que han provocado en el pasado una elevada mortalidad, se observaron complicaciones que se debieron principalmente a sobreinfecciones bacterianas, en especial neumocócicas, estafilocócicas y por gérmenes gram negativos, y/o a una hiperrespuesta inflamatoria que causaba una enfermedad de membranas hialinas y un síndrome de distrés respiratorio de mal pronóstico, requiriendo tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos.

DIRECTRICES PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA GRIPE A EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA

I.A. PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Aunque actualmente se considera que los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) presentan un riesgo potencial a contraer la gripe H1N1 similar al resto de la población general, los pacientes con IDP que contraen la gripe A podrían tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares, principalmente debido a sobreinfecciones bacterianas.

Entre las recomendaciones de prevención y manejo para los pacientes con IDP se incluyen además de las indicadas para la población general (evitar el contagio es lo más importante, <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/recomendaciones.htm>) las recomendaciones específicas que se detallan a continuación:

I.A.1. MEDIDAS PREVENTIVAS EN LOS PACIENTES CON IDP

1. Actualizar el estado de **vacunación antineumocócica** (vacuna Pneumovax o Pneumo 23, o Prevenar según proceda) que debe administrarse cada 5 años.
2. Vacunación frente a la **gripe estacional** con vacuna de virus inactivados por vía intramuscular. Se recomienda la administración de las vacunas cuya formulación no contenga timerosal (Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline y CSL Biotherapies) debido a que presentan menos efectos adversos. No deben usarse vacunas antigripales con virus vivos atenuados (intranasal). Se recomienda que a todos los miembros de la familia de un paciente con IDP se les administre la vacuna de virus inactivados de la gripe estacional de forma preventiva para evitar la exposición del paciente al virus en su ambiente domiciliario.
3. Vacunación frente al **virus de la gripe H1N1** (vacuna de virus inactivados) cuando esté disponible. Los pacientes con IDP deberán considerarse un grupo de riesgo prioritario para dicha vacunación. Se recomienda que a todos los miembros de la familia de un paciente con IDP se les administre la vacuna de virus inactivados de la gripe A de forma preventiva para evitar la exposición del paciente al virus en su ambiente domiciliario. Tanto al paciente como a sus familiares, se recomienda que la vacuna administrada sea de virus "inactivados"; debido a que existe también en el mercado una vacuna de virus vivos atenuados, vía intranasal la cual que podría suponer un riesgo en los pacientes con IDP, especialmente en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Es preferible la utilización de vacunas de la gripe A que no contengan en su formulación adyuvantes, debido al mayor riesgo potencial de efectos adversos, según recomendaciones de los CDC de Atlanta (<http://www.cdc.gov/flu>). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado recientemente la aprobación de Celvapan, la vacuna contra la gripe A/H1N1 de la Compañía farmacéutica Baxter, que es una inmunización sin adyuvante. Esta recomendación de la EMA se produce después de que el Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) diera recientemente su visto bueno a las primeras vacunas sobre la gripe pandémica, la de GlaxoSmithKline (Pandemrix) y la de Novartis (Focetria). Ambas vacunas contienen adyuvante.

En los pacientes con deficiencias de producción de anticuerpos (Agammaglobulinemia, Inmunodeficiencia Variable Común y Deficiencias selectivas de Producción de Anticuerpos) y de células T, la respuesta de anticuerpos específicos puede ser deficitaria. Sin embargo, la opinión de consenso actual aconseja la inmunización específica de estos pacientes. Dada la diversidad de la expresión clínica de las inmunodeficiencias primarias la indicación de la vacunación en los pacientes con IDP debiera ser personalizada según criterio del médico especialista. Estas medidas preventivas podrían tener especial utilidad clínica en los pacientes con patología pulmonar.

Se recomienda que en los pacientes con IDP que están recibiendo tratamiento con gammaglobulinas iv, se distancie la administración de la vacuna por un periodo de 15 días desde la infusión. Actualmente se desconoce la existencia de títulos de anticuerpos protectores, específicos o que tienen reacción cruzada, frente al virus H1N1 en los preparados de gammaglobulinas iv o subcutáneas.

Estudios recientes sugieren que las vacunas bacterianas polivalentes con lisados bacterianos inactivados pueden ser eficaces para utilizar en la profilaxis frente a las complicaciones pulmonares bacterianas asociadas a la gripe A.

Los pacientes con IDP **deben estar informados de los síntomas de la gripe A** (<http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/recomendaciones.htm>), **tras cuya aparición deben acudir a Urgencias en las primeras 24h**.

I.A.2. CONTACTO CON PACIENTE INFECTADO POR LA GRIPE A

En caso de **contacto de un paciente con IDP con un enfermo infectado por el virus de la gripe A** (se ha establecido la proximidad de riesgo de contagio a 1 m de un paciente infectado) podría instaurarse, según cada caso particular y a criterio del facultativo responsable, un tratamiento preventivo con Tamiflu, 1cp/día durante los 10 días siguientes al contacto.

I.A.3. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA GRIPE A

Se ha demostrado que los inhibidores de la neuraminidasa son eficaces y bien tolerados en el tratamiento y la profilaxis de la gripe estacional (oseltamivir oral y zanamivir inhalado). A los pacientes con IDP se les puede administrar Tamiflu igual que a la población general y no existen contraindicaciones por la inmunodeficiencia de base.

En caso de gripe en un paciente con IDP es importante instaurar desde las primeras horas del inicio de la infección (antes de 48h), **un tratamiento antiviral mediante Tamiflu 75 mg, 1 cp/12h durante 5 días**. Para la eficacia de este tratamiento su administración precoz es importante, disminuyendo la gravedad de la infección. En caso de desarrollarse resistencias, la alternativa a Tamiflu será la prescripción precoz de Relenza (Zanamivir).

En presencia de signos clínicos de gravedad de la gripe A (fiebre superior a 40°C, disnea, auscultación pulmonar anormal) es necesaria la hospitalización del paciente, en cuyo caso el **paciente debe permanecer en aislamiento respiratorio**, deberá llevar una máscara quirúrgica y el personal sanitario que le atiende deberá llevar una máscara FF2P y lavarse las manos al salir de la habitación.

Las sobreinfecciones bacterianas deberán tratarse rápidamente, sin esperar los resultados de la identificación del germen. Los gérmenes más frecuentes son el neumococo y el estafilococo. La terapia antibiótica de primera línea deberá dirigirse frente a dichos gérmenes, por ejemplo amoxicilina+ácido clavulánico u oxacilina, o, en caso de alergia a las penicilinas, pristinamicina sola o asociada a rifampicina. En los pacientes con IDP, deberá vigilarse estrictamente que los niveles de inmunoglobulina G en suero se encuentren en los niveles de seguridad.

Aunque en la actualidad no se dispone de ningún antiviral para la gripe vía parenteral, Zanamivir intravenoso (iv), que se encuentra en fase de desarrollo en ensayos clínicos Fase II en USA y Europa, puede ser un candidato potencial como medicación de rescate en pacientes críticos con gripe grave.

I.B. INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

I.B.1. PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES O CON TERAPIAS BIOLÓGICAS DE EFECTO INMUNOSUPRESOR.

I.B.1A. MEDIDAS PREVENTIVAS

Los **pacientes en tratamiento inmunosupresor** o con terapias biológicas son especialmente susceptibles para desarrollar las complicaciones bacterianas de la gripe A, por lo que se deben implantar las siguientes medidas preventivas:

1. Vigilar que los pacientes en terapia inmunosupresora (corticoides, metrotexate, leflunomida, etc.) o bien en terapias biológica con efecto inmunosupresor (anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa, rituximab, entre otras) estén al día de su **vacunación antineumocócica** (vacuna Pneumovax 23 o Pneumo 23), que debe administrarse cada 5 años. En los pacientes tratados con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) se ha descrito la ausencia de respuesta tras inmunización específica en los primeros 3 meses tras la última dosis, por lo que se recomienda administrar las vacunas correspondientes pasado este período.
2. Vacunación frente a la **gripe estacional**.
3. **Vacunación frente al virus de la gripe A (H1N1)** cuando esté disponible.

La indicación de la vacunación de los pacientes en tratamiento inmunosupresor ó con terapias biológicas debiera ser personalizada según criterio del médico especialista.

Los pacientes en tratamiento con inmunosupresores son especialmente susceptibles a presentar complicaciones de la gripe A y **deben estar informados de los síntomas de la enfermedad, cuya aparición debería hacer que acudieran a un Servicio de Urgencias en las primeras 24h. Estos pacientes deben tener presente que los síntomas de la gripe podrían estar enmascarados por el tratamiento inmunosupresor recibido.**

I.B.1B. CONTACTO DIRECTO CON UN PACIENTE CON GRIPE A

Se seguirán las recomendaciones generales establecidas para las personas con contacto estrecho y reciente, respecto al seguimiento domiciliario y recomendaciones higiénicas en el entorno del enfermo (<http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/recomendaciones.htm>).

En caso de **contacto de un paciente inmunosuprimido con un enfermo infectado por el virus de la gripe A** (proximidad de 1 m de un paciente infectado), está indicado el tratamiento con Tamiflu, 1 cp/día durante los 10 días siguientes al contacto:

1. Pacientes en tratamiento con tratamientos inmunosupresores (**azatioprina, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamida, hidroxiclороquina, leflunomida, metotrexate, penicilamina, sulfasalazina, etc.**): Si han estado en contacto directo con un enfermo con gripe A confirmada, deberán suspender el tratamiento inmunosupresor durante 7 días. Si no han desarrollado síntomas en 7 días, podrán reiniciar el tratamiento.
2. Pacientes con terapias biológicas con efecto inmunosupresor (**adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab, anakinra**): Los síntomas pueden verse enmascarados y ser menos aparentes en estos pacientes. Si han estado en contacto directo con un enfermo con gripe A confirmada, deberán suspender el tratamiento durante 7 días. Si no han desarrollado síntomas en 7 días, podrán reiniciar el tratamiento.

La excepción a esta recomendación será únicamente que su especialista de referencia le indique no suspender la medicación.

I.B.1C. TRATAMIENTO EN CASO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA GRIPE A

En caso de gripe A en un paciente inmunosuprimido (enfermedades autoinmunes o inflamatorias tratadas con terapias biológicas, corticoides, metotrexato, leflunomida u otros inmunosupresores), seguir las recomendaciones del punto I.A.3.

En ausencia de signos de gravedad (aparato respiratorio fundamentalmente), y si el paciente no vive solo y puede ser vigilado por sus familiares, el paciente deberá permanecer en el domicilio 7 días después del inicio de los síntomas (10 días en caso de niños) o hasta 24 horas tras el cese de síntomas si la duración de éstos es superior a 7 días. El uso de mascarilla, de pañuelos desechables, el lavado frecuente de manos con una solución antiséptica durante toda la duración de la sintomatología limitarán el riesgo de contagio.

En presencia de signos clínicos de gravedad de la gripe A (fiebre superior a 40°C, disnea, auscultación pulmonar anormal) es necesaria la hospitalización. En caso de hospitalización, seguir recomendaciones del punto I.A.3.

Mantenimiento del tratamiento inmunosupresor durante la infección gripal:

En los pacientes con tratamiento corticoideo los síntomas pueden estar enmascarados y ser menos aparentes que en las personas sanas. Los corticoides no deben suspenderse durante el periodo de sintomatología gripal.

En los pacientes con otros tratamientos inmunosupresores, (**ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, sales de oro, hidroxiquina, leflunomida, metotrexate, micofenolato, penicilamina, sulfasalazina**) y en pacientes con terapias biológicas de efecto inmunosupresor (**adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab, anakinra**) los síntomas pueden verse enmascarados y ser menos aparentes. Deberán suspender el tratamiento mientras persista la sintomatología y posteriormente podrán reiniciar el tratamiento.

I.B.2. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Se deberán adoptar las medidas preventivas y de control de la infección descritas en los grupos I.A y I.B.1.

La vacunación antigripal en el paciente con infección VIH-1 ha demostrado ser más efectiva en aquellos pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ >100 células/uL y con menos de 30.000 copias VIH-1/mL (<http://www.cdc.gov/flu>).

I.C. PATOLOGÍA SISTÉMICA INMUNOLÓGICA CRÓNICA

Los pacientes con patologías crónicas de base inmunológica constituyen un grupo de riesgo de complicaciones de la gripe A, independientemente de que estén en tratamiento con terapias inmunosupresoras o biológicas que comprometen su sistema inmunológico.

Se deberán adoptar las medidas preventivas y de control de la infección descritas en los grupos I.A. y I.B.1.

I.D. PATOLOGÍA OBSTÉTRICA DE BASE INMUNOLÓGICA

Las embarazadas con abortos de repetición de tipo inmunológico deberán adoptar las medidas preventivas y de control de la infección descritas en los grupos I.A. y I.B.1.

I.E. CONTRAINDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS ANTIGRIPALES

1. Pacientes con alergia al huevo. Las vacunas de la gripe no deben administrarse a aquellos individuos que han presentado una reacción anafiláctica previa a una dosis de la vacuna, a cualquier componente de la misma o al huevo. En la práctica clínica dichas reacciones son raras.
2. Personas que han desarrollado un Síndrome de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de la vacuna.

Todos los pacientes, independientemente de su estado de inmunocompetencia, deberán seguir las recomendaciones realizadas hasta la fecha por el Ministerio de Sanidad y Política Social para todos los ciudadanos (<http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/recomendaciones.htm>).

REFERENCIAS:

- **Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** Anthony E. DIORE, David K. SHAY, Karen BRODER, John K. ISKANDER, Timothy M. UYEKI, Gina MOOTREY, Joseph S. BRESEE, Nancy J. COX. 2009.
- <http://www.cdc.gov/flu/>
- CDC Update: **Influenza activity - United States September 28, 2008 – April 4, 2009, and composition of the 2009-2010 Influenza vaccine.** MMWR 2009; 58:369-74.
- FINELLI L, FIORE A, DHARA R et al. **Influenza associated pediatric mortality in the United States: Increase of Staphylococcus Arreus coinfection.** Pediatrics 2008; 122:805-11.
- <http://www.cdc.gov/swineflu/>
- http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax_clinic.htm
- BRUNDAGE, J.F. **Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness.** Lancet Infect Dis 2006; 6:303-12.
- BRUNDAGE, J.F., SHANKS, G.D. **Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic.** Emerg Infect Dis 2008; 14:1193-9.
- KLUGMAN, K.P., ASTLEY, C.M., LIPSITCH, M. **Time from illness on set to death, 1918 influenza and pneumococcal pneumonia.** Emerg Infect Dis. 2009; 15:346-7.
- GUPTA, R.K., GEORGE, R., NGUYEN-VAN TAM, J.S. **Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning.** 14:1187-92.
- VANDAAL, G.J., BEUSENBERG, F.D., SO, K.L., FIEVEZ, R.B., SPRENGER, M.J., MOUTON, J.W., et al. **Protection against influenza A virus infection in mice by oral immunization with a polyvalent bacterial lysate.** IntJImmunopharmacol 1991; 13:831-40.
- CLEMENT, C.G., EVANS, S.E., EVANS, C.M., HAWKE, D., KOBAYASHI, R., REYNOLDS, P.R., et al. **Stimulation of lung innate immunity protects against lethal pneumococcal pneumonia in mice.** AmJRespirCritCareMed 2008; 177:1322-30.
- TUVIM, M.J., EVANS, S.E., CLEMENT, C.G., DICKEY, B.F., GILBERT, B.E. **Augmented lung inflammation protects against influenza A pneumonia.** PLoSOne 2009; 4:4176.
- William EGNER, Royal College of Physicians 2009. Joint Committee on Immunology & Allergy. **Preparations for pandemic influenza.** www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.
- Société Française de Rhumatologie. <http://www.rumatologie.asso.fr/ModuleActualite/index.asp?intIdActualite=159&strFileXML=Actualite-fr-Actualites.xml>
- **Advice for Rheumatology Patients** written by Clinical Affairs Committee member, Dr Suzanne LANE. <http://www.rheumatology.org.uk/media/pressreleases/swineflu>.
- **Swine Flu and You. What Patients with Primary Immunodeficiency Diseases Need to know.** http://www.primaryimmune.org/admin_content/admin_files/SwineFlu
- Dr Nizar MAHLAOUI, Dr Isabelle PELLIER. **Conduite à tenir dans le contexte d'épidémie de grippe A/H1N1.** <http://www.associationiris.org/lesite/images/pdf/grippea.pdf>
- http://www.aedip.com/pdf_upload/fichero_pdf_1542.pdf
- FINE, A.D., BRINDGES, G.B., DE GUZMAN, A.M., et al. **Influenza A among patients with Human Immunodeficiency Virus: An Outbreak of infection at the residential facility in New York City.** Clin Infect Dis 2001; 32:1784-91.
- KROON, F.P., VAN DIESSEL, J.T., DE JONG, J.C., et al. **Antibody response after influenza vaccination in HIV infected individuals: A consecutive 3-years study.** Vaccine 2000;18:3040-9.
- MIOTTI, P.G., NELSON, K.E., DALLABETTA, G.A. et al. **The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine.** JAMA 1989;262:779-83.
- BEARDEN, C.M., AGARWAL, A., BOOK, B.K., VIEIRA, C.A., SIDNER, R.A., OCHS, H.D., YOUNG, M., PESCOVITZ, M.D. **Rituximab inhibits the in vivo primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage phiX174.** Am JTransplant. 2005 Jan; 5(1):50-7.
- **CDC issues guidance for HIV patients regarding H1N1 flu virus.** AIDS Alert. 2009 Jun; 24(6):64-5.