

Tratamiento clínico de infección humana por el virus A (H5N1) de la influenza aviar

Recomendación actualizada al 15 de agosto de 2007

Introducción

Desde fines del año 2003, la aparición, extendida por varios continentes, de infección con el altamente patogénico virus A(H5N1) de la influenza aviar en aves de corral y aves, ha aumentado el riesgo de exposición al virus y producido un creciente número de personas infectadas con el virus A(H5N1)(1). En junio de 2006, la OMS publicó recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de las infecciones por el virus A(H5N1) (2, 3). El presente documento revisa tanto las modalidades de tratamiento farmacológico como el de apoyo comúnmente usados y brinda asesoría sobre el manejo de casos en base a los conocimientos actuales sobre las infecciones por el virus A(H5N1) de la influenza. Esta guía está basada en información recopilada de publicaciones e informes sobre casos de A(H5N1) en los países afectados que fueron presentados en la primer *Consulta de la OMS sobre Infección por H5N1 en Humanos*, Hanoi, Vietnam, mayo de 2005 (4) y en la *Segunda Consulta de la OMS sobre los aspectos clínicos de la infección humana con el virus de la influenza aviar (H5N1)* en Antalya, Turquía, marzo de 2007 (5).

Este documento reemplaza al documento *Pautas interinas de la OMS sobre el tratamiento clínico de humanos infectados por influenza A(H5N1)* publicado en el año 2004 y sirve como complemento del documento *Pautas de tratamiento farmacológico de la OMS* (2, 3).

Se convocó un grupo de trabajo en el contexto de la Segunda Consulta de la OMS para brindar asesoría y establecer estándares para el tratamiento clínico de humanos infectados por el virus A(H5N1). El grupo incluía expertos en medicina de cuidados intensivos, medicina pulmonar, enfermedades infecciosas, pediatría y salud pública así como también médicos clínicos con experiencia directa en el tratamiento de pacientes infectados por el virus A(H5N1). Debido a la limitada disponibilidad de datos sobre infecciones humanas por el virus A(H5N1), se usaron datos y experiencias adicionales de influenza estacional en humanos, modelos animales relevantes, otras infecciones virales respiratorias como el SRAS, y síndromes asociados debidos a otras causas, particularmente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), para complementar las bases de algunas de las recomendaciones.

La presente recomendación corresponde a la situación actual de infección humana esporádica por el virus A(H5N1) y será modificada según corresponda a medida que haya más datos disponibles o se modifiquen los patrones de la enfermedad.¹

¹ Por favor, visite la página web de las Publicaciones de WHO-EPR para consultar versiones actualizadas y nuevas publicaciones
<http://www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html>

Consideraciones generales

Hasta agosto de 2007 se habían documentado más de 300 personas de todo el mundo infectadas por el virus A(H5N1) de la influenza aviar, y aún así se sabe relativamente poco sobre esta enfermedad. La insuficiencia respiratoria es la principal complicación de los pacientes internados con infección por virus A(H5N1) de la influenza. No existe un enfoque estandarizado para el tratamiento clínico de los humanos infectados por A(H5N1), y muchos pacientes progresan rápidamente a SDRA y a una insuficiencia múltiple de órganos. La proporción acumulada de letalidad es aproximadamente 60% (1).

La estandarización de la atención médica y el tratamiento antiviral son fundamentales para aumentar la comprensión del curso de la enfermedad y para identificar el tratamiento apropiado. Desarrollar recomendaciones sobre la única base de los informes clínicos de humanos infectados por el virus A(H5N1) de la influenza es problemático debido a que actualmente no se cuenta con suficientes datos de dominio público y a la inconsistencia en el levantamiento de datos de individuos infectados por el virus A(H5N1).

El intercambio colaborativo de datos clínicos y de tratamiento de pacientes afectados en diferentes regiones y países es esencial para mejorar la comprensión de esta enfermedad y para perfeccionar el manejo óptimo de casos. Siempre que sea posible, se deben recolectar datos clínicos y muestras seriales para el monitoreo virológico sobre una base prospectiva con el fin de determinar los efectos de los regímenes de tratamiento. La OMS puede colaborar en estos esfuerzos. El notificar los hallazgos clínicos y los resultados de los tratamientos a la OMS ayudará enormemente a su trabajo de evaluación de riesgos y en el desarrollo de guías de tratamiento. Este documento contiene formularios de notificación preliminares desarrollados para ayudar a los médicos clínicos (disponibles en www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage07/en/index.html) así como también datos de contacto para su envío a la OMS.

Resumen de recomendaciones de tratamiento clínico

- Oseltamivir sigue siendo el tratamiento antiviral recomendado en primera instancia. Los datos observacionales sobre el tratamiento con oseltamivir en las primeras etapas de la enfermedad sugieren su utilidad para reducir la mortalidad asociada con infección por virus A(H5N1). Además, las evidencias de que el virus A(H5N1) continúa replicándose durante un período prolongado indican que también se justifica el tratamiento con oseltamivir cuando el paciente se presenta para atención médica en una etapa más avanzada de la enfermedad.
- Los regímenes modificados de tratamiento con oseltamivir, incluyendo una dosificación doble¹, una duración más prolongada y posiblemente una terapia combinada con amantadina o rimantadina (en países donde los virus A(H5N1) tengan probabilidad de ser susceptibles a adamantinas) pueden considerarse individualmente, especialmente en pacientes con neumonía o enfermedad progresiva. Sería ideal hacer esto en el contexto de la recopilación de datos en forma prospectiva.

¹ 150 mg dos veces por día para adultos

- No deben usarse corticoides de manera rutinaria, pero se los puede considerar en caso de choque séptico con sospecha de insuficiencia suprarrenal que requiere vasopresores¹. Los corticoides utilizados por tiempo prolongado o a dosis elevadas pueden producir efectos adversos graves en pacientes infectados por el virus A(H5N1), incluyendo infección oportunista.
- No debe usarse quimioprofilaxis antibiótica. Sin embargo, en caso de neumonía el tratamiento antibiótico es apropiado inicialmente para la neumonía adquirida en la comunidad de acuerdo con pautas publicadas basadas en evidencias. Cuando haya disponibilidad, deben usarse los resultados de estudios microbiológicos como guía para el uso de antibióticos para casos sospechosos de coinfección bacteriana en pacientes con infección por virus A(H5N1).
- Siempre que sea posible, se debe realizar monitoreo de la saturación de oxígeno en la primera consulta y como rutina en las consultas posteriores (por ej., oximetría de pulso, gasometría arterial), y se debe suministrar oxígeno complementario para corregir la hipoxemia.
- La terapia para SDRA asociado con el virus A(H5N1) debe basarse en los lineamientos publicados en base a evidencias para SDRA asociado con sepsis, incluyendo específicamente estrategias de ventilación mecánica con protección pulmonar.

Tabla 1. Resumen de modalidades de tratamiento para el manejo clínico de la infección humana por virus A(H5N1).

Modalidades recomendadas	Estrategias
Antivirales	Oseltamivir es el primer tratamiento de elección. Considerar regímenes modificados (ver texto).
Antibióticos	Tratamiento empírico ² para neumonía adquirida en la comunidad (NAC) conforme a lineamientos publicados a la espera de resultados microbiológicos (por ej. 2-3 días).
Oxigenoterapia	Monitorear la saturación de oxígeno y mantener la SaO ₂ por encima de 90% con cánulas nasales o mascarilla facial.
VPPI (Ventilación con presión positiva invasiva)	Se recomienda la intervención temprana para SDRA. Utilizar ventilación con protección pulmonar, volumen tidal bajo, y baja presión para prevenir barotrauma, y fluidoterapia conservadora
Corticoides sistémicos en dosis bajas	Adecuados para SDRA con complicaciones por choque séptico refractario (por ej., hidrocortisona endovenosa 200mg por día en dosis divididas (50 mg cada 6 horas) en adultos).

¹ Agente que causa vasoconstricción y mantiene o aumenta la presión arterial, por ej., norepinefrina, epinefrina o dopamina

² Tratamiento antibiótico basado en evidencias para el patógeno causante más probable.

DAINE, antipiréticos (drogas antiinflamatorias no esteroides)	El paracetamol oral o en supositorios por lo general será suficiente en la mayoría de los casos como tratamiento antipirético.
Control de infección	Ante el riesgo de aerosoles infecciosos, use un respirador para partículas (N95, FFP2 o equivalente), protección ocular, batas, guantes y una sala de precaución para transmisión aérea o sala de presión negativa.

Modalidades NO recomendadas	Estrategias
Monoterapia con adamantina	Cuando haya disponibilidad de inhibidores de la neuraminidasa no se recomienda la monoterapia con amantadina o rimantadina. Se debe considerar la terapia combinada en áreas donde el virus A(H5N1) es probablemente susceptible (ver texto).
Quimioprofilaxis antibióticas ¹	No recomendada
VPPNI (Ventilación con presión positiva no invasiva)	Generalmente no recomendada (ver texto).
Corticoides sistémicos	Dosis moderadas a altas con beneficios no probados y potencialmente nocivos: no recomendados;
Salicilatos	Evitar la administración de salicilatos (como aspirina y productos que contienen aspirina) en niños y adultos jóvenes (<18 años de edad) debido al riesgo de síndrome de Reye.

Manejo de casos

1. Diagnóstico

El diagnóstico de infección por virus A(H5N1) de la influenza debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de todas las personas que presentan enfermedad respiratoria febril aguda en aquellos países o territorios donde los virus de la influenza A(H5N1) han sido identificados como una causa de infección en poblaciones animales. También se debe incluir en el diagnóstico de cualquier persona con una posible exposición a pacientes con sospecha o confirmación de estar infectados por el virus A(H5N1) o a muestras que contengan el virus. Por lo general, los signos y síntomas de enfermedad por A(H5N1) son no específicos, y es necesario obtener antecedentes detallados de exposición, incluyendo contacto cercano/directo con aves de corral enfermas o muertas, aves salvajes, otras personas gravemente enfermas, viajes a una zona con actividad del A(H5N1), o trabajo en laboratorio con manipulación de muestras que posiblemente contengan el virus A(H5N1) (6).

¹ Administración de antibióticos para prevenir el desarrollo de una infección.

En general no se recomienda el uso de pruebas rápidas para detección de la influenza en los lugares de atención, comercialmente disponibles, para el diagnóstico individual de pacientes. Las pruebas actuales tienen baja sensibilidad en pacientes infectados por el virus A(H5N1), y el resultado negativo de una prueba rápida no excluye infección humana con los virus de la influenza aviar (7) y una prueba positiva no distingue infección por otros virus de la influenza. Las muestras para diagnóstico de H5N1 deben tomarse de acuerdo con las pautas de la OMS (8) y ser analizadas en uno de los laboratorios reconocidos como capaces de diagnosticar H5N1, como los Centros Colaboradores de la OMS o un Laboratorio de Referencia H5 (9). Se deben tomar muestras respiratorias múltiples (nariz, garganta, aspirados endotraqueales de pacientes intubados) de pacientes con sospecha de estar infectados por A(H5N1) preferentemente antes de comenzar el tratamiento antiviral pero esto no debe demorar el inicio de dicho tratamiento. También se pueden tomar muestras respiratorias adicionales después de haber comenzado el tratamiento. Las autoridades de salud y hospitalarias deben ser alertadas inmediatamente.

2. Lugar de atención

La infección humana por un virus A(H5N1) generalmente se manifiesta como una neumonía de rápida progresión con insuficiencia respiratoria durante varios días. Se justifica la atención hospitalaria en las etapas iniciales de la enfermedad para controlar el estado clínico, incluyendo oxigenación, cuando sea posible. Una vez que el paciente ya no requiera hospitalización, es razonable darle de alta para su atención en el hogar. Se deben impartir las instrucciones adecuadas a los miembros del hogar sobre la higiene personal y las medidas para el control de la infección, ya que son importantes (para detalles, ver *Avian Influenza, Including Influenza A(H5N1), in Humans: WHO Interim Infection Control Guideline for Health Care Facilities and Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care, WHO interim guidelines [Influenza Aviar, incluyendo influenza A(H5N1), en humanos: Guías interinas de la OMS para el control de infección para los Establecimientos Sanitarios] y Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care, WHO interim guidelines [Prevención y control de infección en enfermedades respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria, pautas provisionales de la OMS]* (10, 11). Se han detectado virus infecciosos no sólo en secreciones respiratorias sino también a veces en sangre, heces y otros fluidos corporales. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes dados de alta por medio de visitas al hogar o contacto telefónico para asegurarse de que no hay deterioro de la condición del paciente ni aparición de una nueva enfermedad en los contactos. La duración de la replicación viral A(H5N1) en humanos parece ser prolongada y se ha documentado una duración de hasta 15–17 días después de la aparición de la enfermedad (4, 12, 13). Cuando no se administran corticoides, las personas inmunocompetentes infectadas por A(H5N1) probablemente dejan de excretar el virus infeccioso 3 semanas después de la aparición de la enfermedad, pero se necesitan más datos sobre la eliminación virológica para verificar esto.

3. Tratamiento antiviral

3.1 Oseltamivir

El oseltamivir, que está sólo disponible en formulaciones orales, sigue siendo el primer agente antiviral de elección para el tratamiento de las infecciones por virus A(H5N1) (2, 3). No hay

actualmente datos disponibles de estudios clínicos controlados de oseltamivir u otros antivirales para el tratamiento de pacientes infectados por A(H5N1). La limitada evidencia observacional sugiere que la administración temprana de oseltamivir puede estar asociada con una reducción de la mortalidad de los pacientes (A Abdel-Ghafar, comunicación personal, 2007) (14). Es importante que los pacientes con sospecha de estar infectados por el virus A(H5N1) reciban tratamiento lo más temprano posible en base a la sospecha clínica y antes de la confirmación de la etiología. Una vez iniciado el tratamiento en un paciente con sospecha de A(H5N1), se debe administrar una terapia estándar de 5 días a menos que se establezca un diagnóstico alternativo. Dos pacientes que tuvieron resultados iniciales negativos de pruebas para infección por virus A(H5N1) y parecían estar bien después de recibir sólo un tratamiento de 3 días con oseltamivir desarrollaron neumonía asociada con el virus A(H5N1) confirmada por laboratorio algunos días después de la interrupción del oseltamivir (A Naghdaliyev, comunicación personal, 2007). En contraposición con la influenza estacional no complicada, el tratamiento con oseltamivir también se justifica para pacientes que se presentan tardíamente con infección por virus A(H5N1) debido a que la replicación viral es más prolongada que en la influenza estacional (15).

La enfermedad por A(H5N1) está asociada con mayores y más sostenidos niveles de replicación viral que la influenza estacional (12,15). Actualmente no se conoce el régimen de tratamiento óptimo de oseltamivir en infecciones por el virus A(H5N1). La dosis estándar y la duración del tratamiento con oseltamivir derivan de estudios experimentales con pacientes ambulatorios con influenza estacional no complicada. En adultos con influenza estacional no complicada se toleraron dosis más altas (150 mg dos veces al día en adultos) tan bien como el régimen aprobado, pero no brindaron mayores beneficios clínicos ni virológicos (16, 17). Los modelos animales de infección por virus A(H5N1) indican que dosis más elevadas y una administración más prolongada de oseltamivir (8–10 versus 5 días) están asociadas con un mayor control de la replicación viral y mejores resultados (18, 19). Sin embargo, dada la falta de datos disponibles sobre tratamiento clínico controlado de A(H5N1), no es posible brindar recomendaciones concluyentes que difieran del régimen estándar de oseltamivir para la influenza estacional, y por lo tanto, la duración de la terapia antiviral debe estar guiada por el curso clínico de la enfermedad en el paciente. La fiebre continua y el deterioro clínico pueden sugerir replicación viral en curso, a pesar de que deben evaluarse las posibilidades de superinfección bacteriana y otras complicaciones hospitalarias. Si no se observan mejorías clínicas después de 5 días de tratamiento estándar, la terapia con oseltamivir puede extenderse por 5 días más.

Se han observado desde enfermedad progresiva hasta defunciones en algunos pacientes infectados por el virus A(H5N1) a pesar de la administración temprana de dosis estándar de tratamiento con oseltamivir (dentro de 1 a 3 días del inicio de la enfermedad) y un virus resistente al oseltamivir emergió en por lo menos un paciente tratado en forma temprana (comunicación personal N Duc Hien y A Abdel-Ghafar, 2007) (12). Además, hay incertidumbre en relación a la capacidad de pacientes gravemente enfermos de absorber el oseltamivir eficazmente. Evidencias limitadas indican que la aparición de resistencia al oseltamivir durante el tratamiento parece estar asociada con una persistente replicación viral y un pronóstico pobre (12). Hasta el momento se desconoce si dosis más elevadas podrían reducir la aparición de resistencia al oseltamivir. Se pueden considerar dosis más elevadas de oseltamivir individualmente en pacientes infectados por el virus A(H5N1), particularmente si hay neumonía en la primera consulta o evidencias de progresión clínica. No se ha examinado la seguridad de dosis más elevadas en niños. Es necesario considerar los posibles riesgos y los potenciales beneficios de dosis más elevadas en pacientes pediátricos infectados por el virus A(H5N1), ya que actualmente no está claro si el oseltamivir puede causar, aunque en raras ocasiones, efectos neuropsiquiátricos graves en adolescentes (20, 21).

En adultos sanos, la absorción de oseltamivir parece ser eficaz después de la liberación al estómago o al intestino delgado (22). Si bien la absorción de oseltamivir y la conversión a su forma activa no se ve afectada por la influenza estacional no complicada, su biodisponibilidad es incierta en pacientes con influenza gravemente enfermos, muchos de los cuales pueden tener estasis gástrica, o en aquellos con diarrea o disfunción gastrointestinal asociada con infección por virus A(H5N1). En particular, no hay datos disponibles sobre la absorción de las preparaciones de oseltamivir oral administradas a través de una sonda. En pacientes con estasis gástrica críticamente enfermos se puede considerar la colocación de una sonda nasoyeyunal, pero sigue siendo un procedimiento invasivo y técnicamente demandante de valor incierto. La recolección de varias muestras de plasma cronometradas¹ (o plasma residual de aquellas utilizadas para monitoreo clínico de rutina) para la posterior determinación de niveles de carboxilato de oseltamivir sería de ayuda para evaluar la adecuación de la absorción de oseltamivir en pacientes infectados por el virus A(H5N1) con sospecha de disfunción gastrointestinal².

3.2 Otros agentes antivirales

Inhibidores de la neuraminidasa. Hay información limitada sobre la utilidad de otros antivirales en el tratamiento de la enfermedad por A(H5N1). Si bien es altamente activo en modelos in vitro y en modelos animales de infección por virus A(H5N1), incluyendo aquella debido a virus A(H5N1) resistente a oseltamivir (23), no se ha estudiado el efecto del zanamivir tópico (inhulado) en humanos con enfermedad A(H5N1). La adecuación de la liberación de zanamivir inhalado por vía oral en pacientes con enfermedad grave del tracto respiratorio inferior o enfermedad extra pulmonar es una preocupación importante. Se ha utilizado zanamivir nebulizable en un menor número de pacientes hospitalizados con influenza estacional y ha demostrado ser adecuadamente tolerado pero de beneficios inciertos (24). Se deben cumplir estrictas medidas de control de infección hospitalaria si se administra cualquier droga con un nebulizador a pacientes con enfermedad A(H5N1) humana para prevenir la posible transmisión del virus A(H5N1) a través de aerosoles (10, 11). Los inhibidores de la neuraminidasa en investigación administrados por vía parenteral actualmente en desarrollo clínico (por ej., zanamivir o peramivir por vía endovenosa) brindan elevados niveles y liberación confiable de droga. Dada su actividad en modelos animales con A(H5N1), los efectos inhibidores de algunas variantes resistentes al oseltamivir (25), y la buena tolerancia en estudios iniciales en humanos (26, 27), la administración parenteral de zanamivir o peramivir sería una alternativa razonable al oseltamivir oral para el tratamiento inicial de la infección por virus A(H5N1) en humanos, si hay disponibilidad y está aprobado por las autoridades reguladoras nacionales correspondientes.

Adamantinas (amantadina y rimantadina). El tratamiento temprano de pacientes con infecciones por virus A(H5N1) susceptibles a adamantina en Hong Kong en 1997 puede haber estado asociado con beneficios clínicos (2, 28). Sin embargo, la monoterapia de la influenza estacional con esta droga está asociada con una elevada frecuencia de rápida aparición de resistencia, y a nivel global la mayoría de los virus de la influenza A(H3N2) y algunos A(H1N1) muestran actualmente resistencia a las adamantinas(29, 30). Además, muchos aislados de virus

¹ Se deben usar tubos de fluoruro de oxalato (glucosa en sangre) para medición de carboxilato de oseltamivir (Lindegardh N et al. Importance of collection tube during clinical studies of oseltamivir.(Importancia del tubo de recolección durante los estudios clínicos de oseltamivir) *Antimicrobial Agents Chemotherapy (Quimioterapia con Agentes Antimicrobianos)*, 2007, 5:1835–1836).

² La OMS puede ayudar a realizar las pruebas de dichas muestras.

(H5N1) muestran ahora resistencia primaria. Cuando hay disponibilidad de inhibidores de la neuraminidasa, no se recomienda la monoterapia con amantadina o rimantadina.

Terapia combinada. Se ha demostrado a través de estudios preclínicos que las combinaciones de oseltamivir y adamantinas (amantadina o rimantadina) han aumentado la actividad antiviral, reducido la aparición de resistencia (31), y en un modelo ratón con infección por virus A(H5N1) resistente a amantadina, se observaron mayores efectos antivirales y mayor sobrevida en comparación con las monoterapias (32), si bien no lo hicieron en el caso en que el virus infectante era resistente a adamantina. En base a estas observaciones, en una zona donde los virus A(H5N1) tienen probabilidad de ser susceptibles a adamantina, se puede considerar la terapia combinada con oseltamivir y una adamantina a dosis estándar si hay casos de neumonía o progresión clínica. Los aislamientos de virus A(H5N1) clado 1 (Camboya, Tailandia, Vietnam) y la mayoría de los clado 2.1 (Indonesia) son resistentes a adamantina (A Klimov, comunicación personal, 2007). Sólo se debe considerar esta terapia combinada cuando los virus A(H5N1) que circulan localmente tienen probabilidad de ser susceptibles a adamantinas y, siempre que sea posible, con recolección de muestras respiratorias seriales para el monitoreo virológico en serie.

Inmunoterapia. La administración de anticuerpos específicos anti-H5N1 en forma de anticuerpos monoclonales neutralizantes o de sueros policlonales (durante la convalecencia o después de la inmunización) demuestra eficacia en modelos animales de enfermedad por A(H5N1) (33, 34, 35). La administración temprana de productos sanguíneos de convaleciente puede haber tenido algún valor terapéutico en pacientes con neumonía durante la pandemia de 1918 (36). Dos pacientes con A(H5N1) que fueron tratados con oseltamivir y plasma de convaleciente tomado de pacientes infectados por el virus A(H5N1) sobrevivieron (Z. Gao, comunicación personal, 2007)(37). En caso de ser utilizadas, dichas intervenciones deberían realizarse preferentemente en el contexto de estudios controlados con un minucioso monitoreo clínico y virológico serial.

3.3 Monitoreo virológico

Las rápidas reducciones de las cargas virales de ARN A(H5N1) en el tracto respiratorio superior durante el tratamiento han sido asociadas con un mejor pronóstico, mientras que la replicación persistente, en ocasiones relacionada con la aparición de resistencia, ha sido asociada con resultados fatales (12). El monitoreo terapéutico en tiempo real de la respuesta virológica por prueba de RT-PCR sería deseable para ayudar a guiar la terapia, pero en la actualidad no se encuentra disponible de manera rutinaria. Cuando sea posible, se debe considerar la toma de muestras respiratorias seriales (hisopado de fauces y, si hay disponibilidad, aspirados traqueales) para la detección del virus A(H5N1) (antes del tratamiento, día 4–5, y día 7–8 después de iniciado el tratamiento) para analizar la depuración o la persistencia viral y la resistencia antiviral. Si no hubiera capacidad local para pruebas de laboratorio, dichas muestras clínicas podrían enviarse a un laboratorio nacional validado o guardarse para posterior análisis en dicho laboratorio o en un Laboratorio de Referencia H5 de la OMS. La OMS puede colaborar¹ en el transporte de muestras y en la identificación del laboratorio apropiado. Dichas muestras también serían útiles en la evaluación posterior de la susceptibilidad antiviral inicial y en la posible aparición de resistencia.

¹ Ver http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtestsMarch07web.pdf para información.

4. Otras intervenciones farmacológicas

4.1 Antibióticos

La mayoría de los pacientes hospitalizados con infección por virus A(H5N1) tienen evidencias radiológicas de neumonía al presentarse a consulta. Por lo general, la etiología causante no es evidente en ese momento. Como el estudio diagnóstico para establecer la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) puede llevar tiempo, es importante iniciar el tratamiento empírico con antibióticos de acuerdo con las pautas de tratamiento nacionales, internacionales o de grupos de expertos sobre NAC recientemente publicadas (por ej., 38). En el caso de pacientes que requieran admisión a la unidad de terapia intensiva (UTI), este tratamiento generalmente incluiría una combinación de un β -lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, o ampicilina-sulbactam) **más** azitromicina o una fluoroquinolona (38). No se recomienda el uso de monoterapia con fluoroquinolonas en dichos pacientes. Se debe adaptar el tratamiento tomando en cuenta los probables patógenos y los patrones locales de susceptibilidad. El examen diagnóstico de NAC generalmente incluirá cultivo sanguíneo y esputo para evaluar cultivo y tinción de Gram. Se pueden necesitar exámenes diagnósticos adicionales en base a las etiologías locales y a los antecedentes de exposición.

Si la investigación de laboratorio no revela una causa bacteriológica de NAC y el examen diagnóstico confirma infección por virus A(H5N1), se puede suspender el tratamiento empírico con antibióticos. Sin embargo, el uso previo de antibióticos puede confundir los estudios microbiológicos y afectar esta decisión. En aquellos pacientes con sospecha de infección por virus A(H5N1) en base a características epidemiológicas y/o clínicas pero con pruebas diagnósticas negativas para virus A(H5N1) y patógenos de NAC, se recomienda continuar la terapia para ambas posibilidades dependiendo de los estudios microbiológicos adicionales, incluyendo muestras repetidas del tracto respiratorio superior y, si es posible, del tracto respiratorio inferior (por ej., aspirado traqueal, esputo, o, si está indicado, lavado broncoalveolar) para pruebas de laboratorio (8).

En casos atípicos que se presentan inicialmente con fiebre y síntomas principalmente gastrointestinales o encefalopatía con posterior manifestación de neumonía (39, 40) o en aquellos que se presentan sin neumonía dentro de los primeros días de comienzo de la enfermedad, no se requieren antibióticos.

No se justifica el uso de antibióticos profilácticos para los pacientes infectados con el virus A(H5N1), ya que no se comprobaron sus beneficios y pueden seleccionar bacterias resistentes y causar efectos colaterales. Sin embargo, las infecciones causadas por el virus de la influenza, incluyendo aquellas ocasionadas por el virus A(H5N1), y el apoyo ventilatorio, pueden predisponer al paciente a complicaciones bacterianas que pueden presentarse como un deterioro clínico después de una mejoría inicial, fiebre prolongada y curso clínico refractario, o como un cambio en las secreciones respiratorias. Estas complicaciones de la infección deben sospecharse clínicamente y confirmarse mediante tinción de Gram y cultivo bacteriano de las secreciones respiratorias. La elección de antibióticos debe abarcar patógenos probables en base a la etiología local y patrones de susceptibilidad incluyendo *Staphylococcus*, *Streptococcus* y microorganismos hospitalarios Gram negativos.

4.2 Inmunomoduladores

Corticoides sistémicos. Los corticoides sistémicos se han usado con frecuencia para el tratamiento del daño pulmonar agudo (DPA)/SDRA debido a enfermedad por A(H5N1), presuntamente por sus efectos antiinflamatorios y antifibróticos. (4, 41, 42, 43). Sin embargo, no se han observado beneficios clínicos claros y la mayoría de los pacientes infectados por el virus A(H5N1) que recibieron corticoides murieron. Sin embargo, la notificación incompleta, la dosificación variable y los momentos variables de administración y otros factores confusos limitan la interpretación de estos hallazgos. Un pequeño estudio aleatorio de pacientes infectados por el virus A(H5N1) en Vietnam reveló que los 4 receptores de corticoides murieron (4). Hasta la fecha no se han publicado estudios de estos agentes en modelos animales relevantes con infección por virus A(H5N1). En consecuencia, las recomendaciones sobre el uso de corticoides sólo pueden provenir de datos y publicaciones que describen su uso en síndromes asociados como SDRA, sepsis, y SRAS.

Se han usado corticoides en el tratamiento de otras enfermedades respiratorias virales. A pesar del uso extendido de corticoides, no hubo evidencias claras de beneficios clínicos en los pacientes con SRAS (44), y un estudio halló que las concentraciones de ARN de SRAS-CoV en plasma eran más elevadas en la segunda y tercera semanas de la enfermedad en los pacientes con SRAS a los que se administraba hidrocortisona endovenosa que en aquellos a los que se administraba un placebo durante la primera semana de la enfermedad (45). Otros estudios aleatorios controlados hallaron que los corticoides están asociados con retrasos en la depuración viral en enfermedad por RSV¹ y rinovirus (46, 47, 48, 49). Estos estudios sugirieron que el uso temprano de corticoides puede prolongar la replicación viral en algunas enfermedades respiratorias virales. Además, el uso de corticoides en SRAS y otras condiciones ha sido asociado con efectos adversos incluyendo necrosis ósea avascular y psicosis (50, 51).

Numerosos estudios clínicos han examinado la eficacia de los corticoides para prevenir el daño pulmonar agudo (DPA)/SDRA no relacionado con infección por virus A(H5N1) (52, 53) y en el tratamiento del DPA/SDRA tanto en etapas iniciales como en etapas tardías (fibróticas). Hasta la fecha no se han encontrado beneficios consistentes en la sobrevida (54, 55). Los corticoides en dosis elevadas aumentan los riesgos de infecciones secundarias (56, 57) y mortalidad relacionada (52). Un pequeño estudio reciente reportó que la terapia con metilprednisolona en dosis bajas podría ser beneficiosa en las etapas iniciales del SDRA, aunque no halló un aumento significativo de la sobrevida a largo plazo (58). Sin embargo, estos hallazgos necesitan ser confirmados por estudios conducidos en un mayor número de pacientes. El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI)² de la Red Americana de SDRA, recientemente examinó el rol de la metilprednisolona (MP) en el tratamiento de pacientes con SDRA de por lo menos 7 días de duración en un estudio aleatorio controlado por placebo. La terapia con MP aumentó el número de días sin ventilación, los días sin choques y los días sin necesidad de UTI en el primer mes pero también se asoció con mayores índices de mortalidad en 60 y 180 días entre los pacientes registrados por más de 13 días después del comienzo del SDRA. Las personas que recibieron MP fueron más propensas a volver a la ventilación asistida después de la extubación que aquellos con placebo y también experimentaron debilidad neuromuscular. En suma, las evidencias disponibles no apoyan el uso de MP para tratar DPA/SDRA en etapas iniciales o tardías (59).

Se ha reportado hipotensión y choque séptico en pacientes con infección por virus A(H5N1) (42, 43). No se ha demostrado que los corticoides en dosis elevadas tengan beneficios en el choque

¹ Virus sincitial respiratorio

² Ver <http://www.nhlbi.nih.gov/>

séptico no relacionado con la infección por virus A(H5N1) (52, 60). Sin embargo, diversos estudios han encontrado insuficiencia suprarrenal relativa con choque séptico, definida como $SBP^1 < 90$ mmHg a pesar de la adecuada resucitación con líquidos, que requiere apoyo con drogas inotrópicas o vasoconstrictoras (61, 62, 63). Un análisis retrospectivo de un estudio prospectivo halló que las dosis bajas de corticoides por 7 días se asociaban con una menor mortalidad a 28 días en la subpoblación de pacientes con choque séptico con SDRA inicial y falta de respuesta a una breve prueba de corticotrofina, pero no se observó ninguna diferencia en los que respondieron a la prueba (61, 64). Por lo tanto, se deben considerar las dosis de reemplazo con corticoides (equivalente a 200–300mg/día de hidrocortisona en dosis divididas, generalmente combinados con 50 µg de fludrocortison por día, en adultos) para el tratamiento de choque séptico persistente en pacientes infectados por el virus A(H5N1).

En resumen, no hay un beneficio claro en tratar la neumonía asociada con el virus A(H5N1) o el SDRA con altas dosis de corticoides mientras que existe potencial de daño significativo, particularmente en términos de inmunosupresión que produce un aumento de la replicación viral A(H5N1) o infecciones secundarias, y efectos colaterales musculoesqueléticos. Se recomienda no administrar dosis elevadas de esteroides para el tratamiento de la enfermedad por A(H5N1). Se deben considerar dosis bajas de esteroides en el tratamiento del choque séptico refractario de acuerdo con los lineamientos de buenas prácticas actuales, pero se desconoce el beneficio en el caso de choque séptico pediátrico (65).

Otros agentes inmunomoduladores. La enfermedad por A(H5N1) ha sido asociada con altos niveles de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas en plasma que se correlacionan con los niveles del virus en el tracto respiratorio superior (15). Se ha elaborado la hipótesis de que dichas respuestas exageradas o desreguladas del huésped causan daño orgánico y morbilidad/mortalidad grave asociada con enfermedad por A(H5N1). Se ha invocado también la desregulación de las citoquinas en la patogénesis de la sepsis y el choque séptico (66, 67). Sin embargo, múltiples agentes inmunomoduladores, incluyendo DAINÉ², la hormona del crecimiento, modalidades anti-TNF³ entre otras terapias, no han demostrado beneficios en el tratamiento de la sepsis. En la actualidad, no hay datos en humanos o en modelos animales relevantes que avalen el uso de estos agentes para tratar las infecciones por el virus A(H5N1). Hoy en día se están evaluando las estatinas como un tratamiento para la sepsis, pero hasta el momento no hay evidencias convincentes sobre los beneficios en el tratamiento de la NAC (68). No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados de agentes inmunomoduladores para el tratamiento de los pacientes infectados por el virus A(H5N1). Por lo tanto, se recomienda que los agentes inmunomoduladores de valor no comprobado no sean usados en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad A(H5N1). La eficacia de dichas intervenciones en el tratamiento de la enfermedad A(H5N1) sólo se debe explorar después que los estudios preclínicos de la infección por virus A(H5N1) establezcan claramente su valor potencial y seguridad en el contexto de ensayos clínicos rigurosamente realizados.

Con frecuencia se usan antipiréticos o calmantes para reducir fiebre, mialgia y artralgia en pacientes infectados por el virus A(H5N1). No se debe administrar aspirina (ácido salicílico) ni productos que contengan salicilato a pacientes con sospecha de influenza A(H5N1) menores a 18 años de edad debido al riesgo de Síndrome de Reye (ver Tabla 1).

¹ Presión arterial sistólica

² Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales, ej. Paracetamol, ibuprofen.

³ Factor de necrosis tumoral

4.3 Hemofagocitosis e inmunoglobulina endovenosa

Numerosas autopsias han documentado hemofagocitosis reactiva en casos fatales infectados por el virus A(H5N1) (69, 70), y se ha propuesto el agente citotóxico etopósido como una terapia potencial para la enfermedad A(H5N1) complicada por linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) (71). La frecuencia y la importancia del pronóstico de la hemofagocitosis en pacientes infectados con el virus A(H5N1) son inciertas hasta el momento. Los criterios diagnósticos para LHH incluyen fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos, actividad baja/nula de las células NK, hiperferritinemia y aumento de los niveles de CD25 soluble (72). Se debe cumplir con estos criterios antes de usar la terapia empírica. En casos de infección por virus A(H5N1) complicada por hemofagocitosis documentada, se puede considerar la inmunoglobulina endovenosa (IGiv) (si hay disponibilidad) como opción de tratamiento. Sin embargo, es importante considerar y controlar cualquier complicación de la IGiv, como disfunción renal y eventos de trombosis vascular (73, 74, 75). En vista de sus potenciales riesgos, el uso de agentes inmunosupresores más agresivos para hemofagocitosis asociada con el virus A(H5N1) sólo debe abordarse después de una consulta detallada con expertos en hematología.

5. Terapia de apoyo para pacientes críticamente enfermos

La infección por virus A(H5N1) de la influenza generalmente causa insuficiencia respiratoria grave y rápidamente progresiva y es importante brindar atención de apoyo a los pacientes infectados por el virus A(H5N1) con DPA/SDRA. Muchos pacientes también desarrollan insuficiencia múltiple de órganos con una elevada proporción de pacientes que requiere soporte orgánico avanzado. El cuidado de apoyo incluye oxigenación efectiva y oportuna y apoyo ventilatorio además de la reducción de los riesgos de barotrauma, nutrición enteral adecuada, prevención y tratamiento rápido de infecciones hospitalarias, prevención de trombosis venosa profunda y sangrado gastrointestinal y buena atención de enfermería. Muchos de estos aspectos han sido resumidos en pautas publicadas para el manejo de pacientes con sepsis severa y choque séptico (por ej., Campaña para sobrevivir a la sepsis (76); publicadas en el año 2004 (65) y actualmente en proceso de actualización).

5.1 Oxigenoterapia

El oxígeno complementario es esencial para el manejo exitoso de la enfermedad A(H5N1) moderada a grave. Es importante reconocer y tratar precozmente la hipoxemia para evitar sus consecuencias y mejorar los resultados clínicos. Siempre que sea posible, se deben usar oxímetros de pulso para la evaluación inicial cuando los pacientes se presentan, seguido por monitoreo serial frecuente de la saturación de oxígeno a partir de ese momento. En contextos donde el monitoreo de la saturación de oxígeno no está disponible, se debe administrar oxigenoterapia a pacientes infectados por A(H5N1) con signos clínicos de dificultad respiratoria incluyendo índice respiratorio elevado (corregido por edad) o nivel de conciencia alterado (por ej., somnolencia o agitación). Se requiere especial atención para los signos iniciales de hipoxia en pacientes pediátricos. Donde exista disponibilidad de monitoreo de saturación de oxígeno, la SaO₂ debe mantenerse por encima de 90%.

Las cánulas nasales no permiten índices elevados de flujo de oxígeno y son efectivas sólo para el manejo de la hipoxemia leve. Los pacientes con hipoxemia grave necesitan flujo de oxígeno

elevado (por ej., 10 litros por minuto) suministrado a través de una mascarilla facial. Algunos pacientes pueden experimentar dificultades con el cumplimiento y requerir la intervención cercana del personal de enfermería (y padres de los niños). El caudal de salida de los generadores de oxígeno puede variar su concentración e índice de flujo, y puede no ser suficiente para corregir la hipoxemia grave. Si no hay oxígeno entubado en la sala médica, se necesitará una provisión de cilindros grandes. La OMS ha incluido el oxígeno en su lista de Medicinas Esenciales desde 1979, pero no se halla aún ampliamente disponible en algunos países. Si no hay disponibilidad de oxígeno médico, entonces puede usarse oxígeno industrial (por ej., suministrado a través de una mascarilla facial) siempre que esté en conformidad con los lineamientos nacionales (77).

5.2 Apoyo ventilatorio

Ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI). La VPPNI es una opción ventilatoria actualmente validada para la exacerbación aguda de la EPOC¹ y el edema pulmonar cardiogénico y se sugiere como una estrategia puente para pacientes con DPA precoz sin inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, la VPPNI aplicada por vía nasal o mascarilla facial no puede recomendarse para el uso de rutina en pacientes con insuficiencia respiratoria debida a infección por virus A(H5N1) dada la elevada frecuencia de SDRA y debido a que la inestabilidad hemodinámica y la insuficiencia múltiple de órganos son contraindicaciones para la VPPNI. Además, esta estrategia está asociada con un mayor riesgo de generar aerosoles potencialmente infecciosos (ver sección 7.1). Se brindó VPPNI en 2 casos de infección por virus A(H5N1) humano como medida temporal para la insuficiencia respiratoria y sin causar infección hospitalaria, pero los pacientes posteriormente requirieron apoyo ventilatorio mecánico invasivo (70, 78). Si los médicos deciden usar VPPNI y la condición clínica no ha mejorado dentro de las 2 horas o no se han logrado niveles de oxigenación satisfactorios con la VPPNI, entonces se debe iniciar ventilación de presión positiva invasiva (VPPI) lo más rápidamente posible (ver abajo).

Ventilación de presión positiva invasiva (VPPI). La VPPI es el método de preferencia de apoyo ventilatorio para pacientes con infección por virus A(H5N1) complicada con SDRA. Las indicaciones para VPPI en enfermedad A(H5N1) son las mismas que para otras causas de neumonía. Los pacientes críticamente enfermos con infección por virus A(H5N1) que requieren VPPI deben ser transferidos a un establecimiento y nivel de cuidados acorde con la enfermedad. Es importante brindar capacitación suficiente a los trabajadores de salud en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria e insuficiencia múltiple de órganos y en técnicas para la protección personal del personal y de los familiares.

Una estrategia de bajo volumen y baja presión para la ventilación de pacientes con SDRA asociada con infección por virus que no sea A(H5N1) ha demostrado reducir la mortalidad (79). La ventilación con protección pulmonar incluye minimizar el volumen tidal (objetivo máximo 6 ml/kg de peso corporal predecible) y las presiones meseta (máximo 30cm H₂O). La frecuencia ventilatoria debe ajustarse para controlar la severidad de la acidosis respiratoria y no tener como objetivo una presión parcial específica de dióxido de carbono arterial (PaCO₂). Un objetivo adecuado para la oxigenación arterial puede ser una saturación (SaO₂, medida por oximetría de pulso) de > 88 % o una presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) > 55 mmHg (7.3kPa), lograda usando cualquier nivel de concentración fraccional de oxígeno inspirado (FiO₂) que se necesite, y un nivel apropiado de presión espiratoria final positiva (PEFP) para reclutar alvéolos

¹ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

atelectásicos. No hay evidencias de que las concentraciones elevadas de oxígeno inspirado en estos pacientes cause toxicidad del oxígeno.

Parece haber una elevada incidencia de neumotórax en pacientes infectados por el virus A(H5N1) críticamente enfermos (80), y el barotrauma es una particular preocupación con altos volúmenes de VPPI. No se ha comprobado que la reexpansión pulmonar y el nivel de PEFp alteren los resultados en el SDRA asociado con infección por virus no A(H5N1) (81, 82, 83). Debido a que no hay un enfoque estandarizado para las maniobras de reexpansión pulmonar en el manejo del SDRA, no se pueden hacer recomendaciones generalizadas con respecto a las maniobras de reexpansión para pacientes con SDRA debido a infección por el virus A(H5N1) de la influenza. Si bien las estrategias de reexpansión pueden desempeñar un rol en pacientes individuales, los médicos tratantes deben hacer juzgar cada caso individual, teniendo en cuenta la heterogeneidad del proceso de la enfermedad en diferentes partes del pulmón.

5.3 Tratamientos no ventilatorios para DPA/SDRA

En las primeras fases de la sepsis severa o del choque séptico, la mejor práctica actual (64,75) incluye resucitación activa con líquidos y activación precoz del sistema de soporte de órganos, enfocando hacia las medidas de adecuación de la administración de oxígeno (84). Sin embargo, en los pacientes que desarrollan DPA/SDRA, una estrategia conservadora de manejo de líquidos puede aumentar los días sin ventilación y mejorar la oxigenación en comparación con una estrategia liberal de líquidos, si bien en un ensayo clínico amplio la mortalidad total no se modificó (85). La terapia con albúmina y furosemida puede mejorar las medidas de fisiología pulmonar en el subgrupo de pacientes con hipoproteinemia/hipoproteinémicos con daño pulmonar, pero faltan datos sobre resultados (86).

Diversos tratamientos farmacológicos como los surfactantes (excepto quizás en niños con DPA (87)), los inhibidores de la fosfodiesterasa y el óxido nítrico han demostrado no ser efectivos para mejorar los resultados en el SDRA (88). Se están desarrollando estudios sobre otras terapias potenciales nuevas para DPA, incluyendo la proteína C activada y la depuración de fluidos alveolares con β -agonistas (88), al igual que estudios sobre la terapia precoz dirigida para la sepsis. Si bien es incierta la aplicabilidad directa de los resultados de dichos estudios a la enfermedad A(H5N1), los mismos pueden sugerir intervenciones de posible beneficio e identificar aquellos que probablemente no sean útiles en esta enfermedad. Hasta que estén disponibles dichos datos, se recomienda no usar agentes de valor no comprobado en el tratamiento de la enfermedad A(H5N1).

6. Consideraciones especiales

Hay experiencia limitada de casos de pacientes inmunocomprometidos infectados por el virus A(H5N1), como aquellos que padecen infección por VIH o durante el embarazo. Cuatro de seis mujeres embarazadas con enfermedad A(H5N1) confirmada murieron, una de las cuales había recibido corticoides sin terapia antiviral, mientras que otras dos pacientes tuvieron aborto espontáneo pero sobrevivieron (J Gu, A Abdel-Ghaffar, y J Farrar, comunicaciones personales, 2007) (78). Las mujeres embarazadas deben recibir tratamiento antiviral (2, 3) y se debe brindar el cuidado de apoyo adecuado.

7. Consideraciones sobre control de infección/Instalaciones para aislamiento

Todos los trabajadores de salud en contacto directo o cercano¹ con pacientes con sospecha o confirmación de infección por el virus A(H5N1) deben adherirse a las medidas de precaución apropiadas². Durante los procedimientos que generan aerosoles en pacientes infectados por el virus A(H5N1), los trabajadores de salud deben usar protección ocular, batas, guantes y respiradores para partículas que sean por lo menos tan efectivos como el N95 certificado por el NIOSH, EU FFP2 o equivalente. Además, los procedimientos deben realizarse en una sala de precaución contra transmisión aérea (habitaciones mecánica o naturalmente ventiladas con por lo menos 12 intercambios de aire/hora y flujo de aire seguro), en una habitación individual bien ventilada, o en una habitación con presión negativa, cuando haya disponibilidad.

7.1 Consideraciones especiales para el control de infección durante la terapia de apoyo ventilatoria

Estudios anteriores han sugerido que la intubación endotraqueal, así como posiblemente la VPPNI y la oxigenoterapia, eran factores de riesgo para transmisión hospitalaria del SRAS, si bien el uso inconsistente del EPP es una variable clave de confusión en dichos estudios (89, 90, 91). La administración de oxígeno complementario a través de una mascarilla también puede contribuir a la dispersión de aerosoles potencialmente infecciosos (92, 93). Las máscaras de oxígeno con un puerto espiratorio y filtro HEPA reducirán la producción de aerosoles (94). Un respirador N95 puede ser modificado mediante el agregado de un múltiple de oxígeno compuesto por una válvula inspiratoria unidireccional, una entrada de oxígeno y un reservorio para oxígeno. El respirador N95 modificado puede suministrar al paciente concentraciones elevadas de oxígeno inspirado clínicamente equivalentes a una mascarilla no reinhalante manteniendo a la vez sus capacidades de filtración y aislamiento (95).

Cuando haya disponibilidad, se deben conectar los filtros HEPA a los puertos espiratorios de los ventiladores, y a un sistema de succión traqueal cerrado usado para aspiración de las secreciones respiratorias para reducir la generación y diseminación de aerosoles infecciosos. Para minimizar el riesgo de infección hospitalaria, es importante mantener la ventilación adecuada en el pabellón médico durante la aplicación de oxigenoterapia o VPPNI. Si va a usarse VPPNI, se recomienda un sistema cerrado con un casco y un filtro HEPA con puerto espiratorio, cuando sea posible.

¹ Menos de un metro de distancia.

² Para más información ver *Avian Influenza, Including Influenza A(H5N1), in Humans: WHO Interim Infection Control Guideline for Health care Facilities (Influenza Aviar, Incluyendo Influenza A(H5N1), en Humanos: Pautas Interinas de la OMS para el Control de Infección para Establecimientos de Atención Sanitaria)*. (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/index.html)

Referencias

1. World Health Organization. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, 25 November 2003–24 November 2006. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:41–48.
2. World Health Organization. *WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus*. May 2006.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html accessed July 2007
3. Schünemann H, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:21–31.
4. Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:1374–1385.
5. World Health Organization. *The Second WHO Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus*. March 2007.
http://www.who.int/csr/disease/influenza/meeting2007_03_19/en/index.html accessed July 2007
6. World Health Organization. *WHO guidelines for investigation of human cases of avian influenza A(H5N1)*. January 2007.
http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_EPR_GIP_2006_4/en/index.html accessed July 2007
7. World Health Organization. *WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis*. July 2005.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/rapid_testing/en/index.html accessed July 2007
8. World Health Organization. *Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of virus A(H5N1) de la gripe aviar infection*. October 2006.
http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_ARO_2006_1/en/index.html accessed July 2007
9. World Health Organization. *WHO reference laboratories for diagnosis of influenza A/H5 infection*. May 2006
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/ accessed July 2007
10. World Health Organization. *Avian Influenza, Including Influenza A(H5N1), in Humans: WHO Interim Infection Control Guideline for Health Care Facilities*. May 2007.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/infectioncontrol1/en/index.html

accessed July 2007

11. World Health Organization. *Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. WHO Interim Guidelines, June 2007.* http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CD_EPR_2007_6/en/index.html accessed July 2007
12. de Jong M et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:2667–2672.
13. Uiprasertkul M et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11:1036–1041.
14. Sedyaningsih E et al. Clinical features of avian influenza A(H5N1) infection in Indonesia, July 2005 – April 2007. Abstract Book: Options for the Control of Influenza VI 2007, Abstract P1532:329.
15. de Jong M et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Medicine*, 2006, 12:1203–1207.
16. Treanor J et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1016–1024.
17. Nicholson K et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*, 2000, 355:1845–1850.
18. Yen H et al. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:665–672.
19. Govorkova E et al. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2007, 51:1414–1424.
20. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, 2006. Safety Alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplement, Tamiflu (oseltamivir phosphate) <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu> accessed July 2007
21. Okumura A et al. Oseltamivir and delirious behavior in children with influenza. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:572.
22. Oo C et al. Pharmacokinetics and delivery of the anti-influenza prodrug oseltamivir to the small intestine and colon using site-specific delivery capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 257:297–299.
23. Le Q et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*, 2005, 437:1108.

24. Ison M et al. Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza. *Antiviral Therapy*, 2003, 8:183–190.
25. Mishin V, Hayden F, Gubareva V. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2005, 49:4515–4520.
26. Cass L, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*, 1999, 36(Sup1):1-11.
27. Calfee D et al. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 1999, 43:1616–1620.
28. Chan P. Outbreak of virus A(H5N1) de la gripe aviar infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(Suppl 2):S58–64.
29. Bright RA et al. Incidence of adamantina resistance among influenza A(H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*, 2005, 366:1175–1181.
30. Deyde V et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:249–257.
31. Ilyushina N et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Research*, 2006, 70:121–131.
32. Ilyushina N et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antiviral Therapy*, 2007, 12:363-370.
33. Lu J et al. Passive immunotherapy for influenza A H5N1 virus infection with equine hyperimmune globulin F(ab')₂ in mice. *Respiratory Research*, 2006, 7:43.
34. Hanson B et al. Passive immunoprophylaxis and therapy with humanized monoclonal antibody specific for influenza A H5 hemagglutinin in mice. *Respiratory Research*, 2006, 7:126.
35. Simmons CP et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Medicine*, 2007, 4(5): e178.
36. Luke T et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Annals of Internal Medicine*, 2006, 145:599–609.
37. Kong L. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Medical Journal*, 2006, 12:489.
38. Mandell L et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(Suppl 2):S27-72.

39. de Jong M et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:686-691.
40. Apisarnthanarak A et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10:1321-1324.
41. Yuen K et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, 351:467-471.
42. Chotpitayasunondh T et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11:201-209.
43. Hien TT et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350:1179-1188.
44. Stockman L, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e343.
45. Lee N et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology*, 2004, 31:304-309.
46. Buckingham S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:1222-1228.
47. Gustafson L et al. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1996, 97:1009-1014.
48. Puhakka T et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998, 101:726-731.
49. Domachowske J et al. Glucocorticoid administration accelerates mortality of pneumovirus-infected mice. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 184:1518-1523.
50. Hong N, Du X. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clinical Radiology*, 2004, 59:602-608.
51. Lee D et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1247-1249.
52. Bone R et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1987, 92:1032-1036.
53. Luce J et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:62-68.
54. Bernard G et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 1987, 317:1565-1570.

55. Meduri G et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280:159–165.
56. Sprung C et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *New England Journal of Medicine*, 1984, 311:1137–1143.
57. Wang H et al. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349:507–508.
58. Meduri G et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS results of a randomized controlled trial. *Chest*, 2007, 131:954–963.
59. Steinberg K et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1671–1684.
60. Cronin L et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Critical Care Medicine*, 1995, 23:1430–1439.
61. Annane D et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288:862–871.
62. Keh D et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167:512–520.
63. Annane D et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 2004, 329:480.
64. Annane D, Sebille V, Bellissant E, for the Ger-Inf-05 Study group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 2006, 34:22–30.
65. Dellinger R et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 2004, 32:858–873.
66. Dinarello C. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, 1997, 112(6 Suppl):321S–329S.
67. Bone R, Grodzin C, Balk R. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997, 112:235–243.
68. Majumdar S et al. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *British Medical Journal*, 2006, 333:999.
69. To K et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *Journal of Medical Virology*, 2001, 63:242–246.

70. Peiris J et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*, 2004, 363:617–619.
71. Henter J et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*, 2006, 367:870-873.
72. Henter J-I et al. Review: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 2007, 48:124–131.
73. Dalakas M, Clark W. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology*, 2003, 60:1736–1737.
74. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Annals of Haematology*, 2004, 83:661–665.
75. Marie I et al. Intravenous immunoglobulin-associated vena cava thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 96:849–851.
76. Society of Critical Care Medicine. *Surviving Sepsis Campaign*. 2004.
<http://www.survivingsepsis.org> accessed July 2007
77. World Health Organization. *Oxygen therapy for acute respiratory infections in young children in developing countries. Review of the use of oxygen therapy*, 1993.
http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_ARI_93.28.htm#1 accessed July 2007
78. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1421–1422.
79. The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342:1301–1308.
80. Gruber P, Gomersall C, Joynt G. Avian influenza (H5N1): implications for intensive care. *Intensive Care Medicine*, 2006, 32:823–829.
81. Brower R et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351:327–336.
82. Brower R et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and síndrome de insuficiencia respiratoria agudaventilados with high positive end-expiratory pressure. *Critical Care Medicine*, 2003, 31:2592–2597.
83. Gattinoni L et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1775–1786.
84. Rivers E et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345:1368–1377.

85. The ARDS Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:2564–2575.
86. Martin G et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 2005, 33:1681–1687.
87. Willson D et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 293:470–476.
88. Calfee C, Matthay M. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest*, 2007, 131:913–920.
89. Fowler R et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 169:1198–1202.
90. Hugonnet S, Pittet D. Transmission of severe acute respiratory syndrome in critical care: do we need a change? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 169:1177–1178.
91. Yu IT et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1017–1025.
92. Hui DS et al. Airflows around oxygen masks: A potential source of infection ? *Chest*, 2006, 130:822–826.
93. Hui DS et al. Exhaled air dispersion during oxygen delivery via a simple oxygen mask. *Chest*, 2007, 132:540–546.
94. Somogyi R et al. Dispersal of respiratory droplets with open vs closed oxygen delivery masks: implications for the transmission of severe acute respiratory syndrome. *Chest*, 2004, 125:1155–1157.
95. Mardimae A et al. Modified N95 mask delivers high inspired oxygen concentrations while effectively filtering aerosolized microparticles. *Annals of Emergency Medicine*, 2006, 48:391–399.

Anexo 1

Grupo de redacción preliminar del documento

John Beigel	National Institutes of Health, Maryland, Estados Unidos de América del Norte
Julian Bion	University of Birmingham and University Hospital Birmingham Foundation Trust, Reino Unido
Jean-Daniel Chiche	Hôpital Cochin, Paris, Francia
Zhancheng Gao	Peking University People's Hospital, Beijing, China
Frederick Hayden	WHO Global Influenza Programme, OMS, Ginebra, Suiza (Secretaria de Consulta)
David S Hui	The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China.
Simon Mardel	Leicester Royal Infirmary, Leicester, Reino Unido
Nikki Shindo	WHO Global Influenza Programme, OMS, Ginebra, Suiza (Secretaría de Consulta)
Herbert Wiedemann	Cleveland Clinic, Ohio, Estados Unidos de América del Norte

Árbitros Externos

Abdel-Nasser Abdel-Ghafar	Ministry of Health and Population, Cairo, Egipto
Menno de Jong	Oxford University Clinical Research Unit, Ho Chi Minh City, Viet Nam
Jeremy Farrar	Oxford University Clinical Research Unit, Ho Chi Minh City, Viet Nam
Elena Govorkova	St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, Estados Unidos de América del Norte
Peter Horby	Oxford University Clinical Research Unit, National Institute for Infectious and Tropical Diseases, Hanoi, Viet Nam
Arnold Monto	University of Michigan School of Public Health, Michigan, Estados Unidos de América del Norte
Angus Nicoll	European Centre for Disease Prevention and Control, Estocolmo, Suecia
Hitoshi Oshitani	Tohoku University, Sendai, Japón
Masato Tashiro	National Institute of Infectious Diseases, Tokio, Japón
Tim Uyeki	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos de América del Norte
Robert Webster	St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, Estados Unidos de América del Norte
KY Yuen	University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China