

RESUM DE LA INFORMACIÓ PRÀCTICA PER ALS PROFESSIONALS D'AP DISPONIBLE SOBRE LA PANDÈMIA PEL VIRUS A/N1H1

1. CARACTERÍSTIQUES I RISCOS DE LA INFECCIÓ PEL VIRUS A/H1N1

1.1. ASPECTES SOBRE ELS QUE ES DISPOSA D'INFORMACIÓ:

- Envers els virus de la grip estacional, el virus A/N1H1 resulta més contagiós, origina una clínica més lleugera i té una mortalitat més baixa¹.
- El virus A/H1N1, a diferència del virus de la grip estacional, produeix percentualment moltes més complicacions a menors de 65 anys, però en números absoluts el nombre de menors de 65 anys que pateixen complicacions és més baix en el cas del virus A/H1N1^{1,2}.
- El risc de les dones embarassades de contraure una infecció pel virus A/H1N1 és similar al de les dones no embarassades, igual com en el cas de la grip estacional³.
- El risc de complicacions de la grip en les dones embarassades infectades pel virus A/H1N1⁴ o pel virus de la grip estacional⁵, tot i ser baix, és 4-5 vegades més gran que en el cas de les dones no embarassades, especialment en el tercer trimestre.
- Les dades disponibles de grip estacional són referides només al primer mes d'inici de l'epidèmia a USA, amb incidència baixa, i mostren una taxa d'ingressos de 0,32 per 100.000 dones embarassades vs 0,076 per 100.000 població general. Les dades disponibles de grip estacional indiquen una taxa de 1,6 per 1000 ingressos per complicacions respiratòries en època de grip, essent el risc més de 6 vegades superiors en les embarassades que tenen alguna comorbiditat (1,0 en embarassades sense altra patologia vs 6,5 en embarassades amb algun factor de risc).
- En nens, tot i que hi ha poques dades publicades, la clínica acostuma a ser lleu, amb certa freqüència atípica (sense presència de febre >38, molt freqüent rinorrea)⁶, i les complicacions es presenten majoritàriament en nens amb patologia de base⁷.

- L'obesitat, especialment la mòrbida, representa un factor de risc de complicacions que no havia estat present de forma explícita fins ara en infeccions per virus de la grip.
- A diferència d'altres situacions anteriors (per exemple grip aviar), la proporció de treballadors sanitaris afectats és molt baixa⁸.

1.2. ASPECTES EN QUE ES MANTÉ LA INCERTESA:

- El comportament de l'epidèmia durant l'hivern en els països de l'hemisferi sud, i el fet de la presència del virus A/H1N1 en el nostre país des de fa uns mesos (implica un determinat grau de població immunitzada) fan pensar que l'epidèmia serà menys intensa que la de la grip estacional d'altres anys, i que la majoria dels casos seran pel virus A/H1N1. Malgrat que aquestes serien les previsions, existeix un grau d'incertesa i per això no es pot descartar la possibilitat d'un repunt important amb l'arribada del fred⁹ per la qual cosa cal tenir un determinat nivell de previsió.
- Es desconeix perquè l'obesitat (tot i les seves repercussions en la salut) incrementa el risc de complicacions de la grip A/H1N1 quan fins ara no havia estat considerat un factor de risc específic.

2. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

2.1. ASPECTES SOBRE ELS QUE ES DISPOSA D'INFORMACIÓ:

- L'eficàcia del tractament de la grip estacional amb antivirals (zanamivir, oseltamivir) en adults sans¹⁰ i nens¹¹ és modesta; redueixen la durada dels símptomes entre 0,5 i 1,5 dies.
- No hi ha evidències concloents, atès que el número d'events en els estudis és molt petit, de l'eficàcia dels antivirals en la reducció de les complicacions greus en les persones en risc, tot i que s'observa una lleugera disminució¹². En concret per a la disminució de la incidència de pneumònia amb oseltamivir l'NNT és de 166 (però amb un interval de confiança que va de 38 fins a infinit), i per a la disminució de la taxa d'ingressos per complicacions de la grip és de 125 (amb interval de confiança de 37 fins a infinit)¹³.

- S'han descrit alguns efectes secundaris greus d'oseltamivir i zanamivir. Tot i que poc freqüents, cal considerar-los tenint en compte la modèstia dels seus efectes beneficiosos.

2.2. ASPECTES EN QUE ES MANTÉ LA INCERTESA:

- El nou virus A/H1N1 s'ha mostrat sensible *in vitro* a l'oseltamivir i al zanamivir, però resistent a l'amantadina i la rimantadina. No obstant, l'eficàcia clínica d'oseltamivir i zanamivir es desconeix, tant per a la prevenció com per al tractament.
- L'ús d'oseltamivir i zanamivir no sembla produir efectes indesitjables greus en l'embaràs i en la lactància, encara que l'experiència d'us és molt escassa. En nens menors d'1 any l'únic antiviral recomanat és l'oseltamivir, tot i que l'escassa experiència d'us fa que s'hagi d'administrar sota estricta supervisió mèdica.

3. ACTIVITATS DE PREVENCIÓ AMB FÀRMACS

3.1. ASPECTES SOBRE ELS QUE ES DISPOSA D'INFORMACIÓ:

- En la profilaxi postexposició de la grip estacional, l'us d'oseltamivir i el zanamivir en adults evitava la grip en un 67-74% dels tractats en els ECA publicats, però actualment s'observen resistències de gairebé un 100% a oseltamivir.
- En els nens la profilaxi postexposició redueix la incidència de grip simptomàtica en un 8%.
- Els inhibidors de la neuraminidasa emprats en nens com a profilaxi presenten amb molta freqüència efectes secundaris gastrointestinals (diarrea, epigastràlgia...) i neuropsiquiàtrics (problemes d'atenció, insomni, malsons...) lleugers, i això fa que l'adherència sigui baixa¹⁴.

3.2. ASPECTES EN QUE ES MANTÉ LA INCERTESA:

- Es desconeix l'efectivitat dels inhibidors de la neuraminidasa en la profilaxi post-exposició de la grip A/H1N1.

- No hi ha encara cap informació sobre l'eficàcia i la seguretat de la vacuna contra el virus A/N1H1.

4. ACTIVITATS DE PREVENCIÓ NO FARMACOLÒGIQUES^{15,16,17}

S'han revisat les intervencions de aïllament, quarantena, distanciament social, barreres, higiene i protecció personal. Molts dels estudis estan fets en ambient hospitalari en casos de SARS i virus sincitial respiratori.

4.1. ASPECTES SOBRE ELS QUE ES DISPOSA D'INFORMACIÓ:

- Hi ha evidència de que la implementació de mesures d'higiene en nens petits (especialment el rentat de mans) te un efecte important en la prevenció de la propagació dels virus respiratoris. Tot i que de menys qualitat sembla que hi ha evidència de que aquesta mesura proporciona un benefici addicional en la disminució de la transmissió d'aquest grup a altres membres de la família.
- Tot i que l'evidència procedeix de estudis de casos i controls, sembla que la implementació de barreres contra la transmissió, l'aïllament i les mesures higièniques són eficaces i relativament econòmiques per a contenir la propagació de virus respiratoris (taula 1). S'ha de tenir en consideració que la mala utilització del material pot comprometre l'eficàcia total d'aquestes mesures.

Taula 1. Resum del resultat del metanàlisi procedent dels sis estudis de casos i controls.

Mesures de resultats	Nº d'estudis	OR 95%	Efectivitat %	Nº participants	NNT
Rentat de mans freqüent	6	0,45 (0,36-0,57)	55	2077	4,0 (3,65-5,52)
Us de mascaretes	5	0,32 (0,25-0,40)	68	1991	6,0 (4,54-8,03)
Us de mascaretes N95	2	0,09 (0,03-0,30)	91	340	3,0 (2,37-4,06)
Us guants	4	0,43 (0,29-0,65)	57	712	7,0 (4,15-15,41)
Us de bata	4	0,23 (0,14-0,37)	77	712	5,0 (3,37-7,12)
Combinació de rentat de mans, mascaretes, guants i bata	2	0,09 (0,02-0,35)	91	369	3,0 (2,66-4,97)

OR: Odds ratio; NNT: Nombre necessari de pacients a tractar.

4.2. ASPECTES EN QUE ES MANTÉ LA INCERTESA:

- Les proves de superioritat de l'efectivitat dels dispositius de barrera per a les gotícules, com les mascaretes N95^{*}, sobre las quirúrgiques simples, son limitades. Les mascaretes N95 tenen una capacitat de filtració del 95%. Son més costoses i incòmodes (especialment si es fan servir durant períodes perllongats) que las mascaretes quirúrgiques simples, però poden resultar útils en situacions de molt alt risc.
- No hi ha avaluacions adequades de mesures mundials amb inversió de grans recursos com el cribratge en els ports d'ingrés i el distanciament social. Els pocs estudis, realitzats principalment durant l'epidèmia de síndrome respiratori agut greu (SRAG) no permet establir conclusions definitives.
- No hi ha evidència de que las mascaretes utilitzades per la població tinguin utilitat per a protegir contra la infecció. La evidència de que se disposa procedeix del brot del SARS del 2003. Els estudis es varen realitzar en relació a la utilització de mascaretes per professionals sanitaris. Però en cap cas es va analitzar la utilitat de las mascaretes en la població per protegir el contagi en situacions quotidianes, com ara al carrer o el transport públic. Les mascaretes es dissenyen per a protegir a tercers del virus i no a l'inrevés.
- Sembla que el rentat de mans afegint viricides o antisèptics no és més efectiu que el rentat de mans normal amb aigua i sabó.
- El consells relacionats amb les mesures higièniques respiratòries i maneig de la tos (cobrir el nas i boca al tossir/esternudar; utilitzar mocadors de paper; entre d'altres) tot i ser raonables procedeixen del consell d'experts (CDC: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>).

5. RECOMANACIONS QUE ES PODEN DERIVAR DE TOT AIXÒ

Estem davant d'una pandèmia per un nou virus de la grip. Sembla que l'epidèmia gripal d'enguany serà més lleu i amb menys complicacions que en anys anteriors. La gran majoria de casos de grip enguany els produirà el virus

* Les mascaretes N95, poden considerar-se equivalents a les nostres FPP2

A/H1N1. Tot i que es fa difícil poder preveure amb seguretat si la seva incidència serà superior o inferior a les anteriors, l'experiència de l'hemisferi sud fa pensar que serà inferior.

La resposta del sistema hauria de ser, doncs, similar a la de la grip estacional de cada any, tot i estar preparats per si el seu abast fos superior. De fet, si l'afectació poblacional no supera el 20% s'estima que es pot donar resposta amb els dispositius habituals.

Els protocols oficials aporten unes recomanacions d'actuació no sempre basades en evidències perquè estem enfront d'una situació nova i no disposem encara de proves de l'efectivitat d'algunes mesures.

Les mesures de barrera a la disseminació del virus (principalment el rentat de mans, i també mascaretes, aïllament...) semblen ser eficaces, malgrat no poder-ne extrapolar les dades que tenim al dia a dia d'un centre de salut. No les fem habitualment en les epidèmies de grip estacional, i pot semblar exagerat fer-ho ara atès que es tracta d'una malaltia igualment lleu. La diferència més important de la situació actual és el fet de que en aquest cas no tenim la seguretat d'un ampli contingent de població immunitzat mitjançant vacuna, per la qual cosa ens podria ajudar a limitar l'abast de l'epidèmia. De tota manera, tenint en compte tot això, l'aplicació d'aquestes mesures cal fer-la de forma discreta, mirant d'evitar l'alarmisme innecessari que poden generar.

Guants, bates rebutjables i ulleres, queden reservades només per procediments específics.

Cal insistir en que el rentat de mans, la mesura que sembla més efectiva, és una pràctica menys habitual del que seria recomanable, i és una recomanació universal, no específica per aquest cas.

En relació a la utilització de fàrmacs per tractament i profilaxi en pacients considerats de risc, els protocols defineixen quins són aquests pacients, però alhora deixen a criteri del metge la decisió final de la seva indicació. Això és així atenent al fet que els fàrmacs, en tot cas, només poden tenir una relació benefici/risc favorable en pacients que tinguin un risc important de complicacions i la simple dualitat diagnòstica (p.e. malaltia hepàtica crònica SI/NO) no s'ajusta gens a aquesta valoració del risc (no és el mateix risc el d'un pacient amb una cirrosi que el d'aquell que té una esteatosi). Per això cal defugir de l'aplicació directa dels criteris (1 factor de risc "per se" no ha d'implicar tractament amb inhibidors de la neuraminidasa) i individualitzar el perfil complet de risc de cada persona abans de decidir si el tractament en aquell cas concret pot arribar a tenir una relació benefici/risc favorable.

Tanmateix, en el cas de les embarassades, atès el baix risc de complicacions, especialment en les embarassades sense altre factor de risc, i els possibles dubtes quant a la seguretat del fàrmac, convé ser molt prudent en la indicació del tractament. De fet, no hi ha a hores d'ara cap argument consistent que justifiqui mesures específiques en aquest col·lectiu, ni d'aïllament, ni de maneig terapèutic, diferents a les que apliquem en la grip estacional.

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gilsdorf A, Poggensee G, on behalf of the working group pandemic influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10.000 cases. *Eurosurveillance*. 2009; 14: pii=19318.
- ² Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Eurosurveillance*. 2009; 14: pii19309.
- ³ Health Protection Agency - UK. Risk to pregnant women arising from influenza A infections. Back ground information for discussion with pregnant women. 25/08/09. Disponible a http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1247816600220
- ⁴ Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JI, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al and the novel influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 451-8.
- ⁵ Dods L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007; 176: 463-8.
- ⁶ Koliou M, Soteriades ES, Toumazi MM, Demosthenous A, Hadjidemetriou A. Epidemiological and clinical characteristics of influenza A(H1N1)v infection in children: the first 45 cases in Cyprus, June – August 2009. *Eurosurveillance*. 2009; 14: pii=19312.
- ⁷ Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M et al. Swine original influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet*. 2009; 374: 605-7.
- ⁸ Sng J, Koh D, Koh G. Influenza A (H1N1) infections among healthcare workers: a cause for cautious optimism. *Occup Environ Med*. 2009; 66: 569-70.
- ⁹ Morens DM, Taubenberger JK. Understanding influenza Backward. *JAMA*. 2009; 302: 679-80.
- ¹⁰ Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Inhibidores de neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la influenza en adultos sanos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹¹ Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b3172.
- ¹² Anónimo. Antivíricos en la gripe: entre la incertidumbre y la urgencia de la pandemia por el nuevo virus A/H1N1. *Butlletí groc*. 2009; 22: 5-8.
- ¹³ Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1667-72
- ¹⁴ Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based cross-sectional survey. *Eurosurveillance*. 2009; 14: ppi=19287.
- ¹⁵ Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, Prabhala A, Nair S, Rivetti A: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2008, 336:77-80.
- ¹⁶ Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, Prabhala A, Nair S, Rivetti A. Intervenciones para frenar o reducir la propagación de virus respiratorios (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹⁷ Aledort J, Lurie N, Wasserman J, Bozzette S. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007, 7:208doi:10.1186/1471-2458-7-208.