

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE DONACIÓN Y TRASPLANTE EN RELACIÓN CON LA GRIPE A

Septiembre 2009

INDICE

Presentación_____	2
Repercusión de la epidemia de gripe A en la donación y el trasplante y medidas para mantener la actividad trasplantadora_____	4
Recomendaciones de actuación ante donantes con sospecha o diagnóstico de gripe A/H1N1_____	6
Recomendaciones de actuación ante pacientes trasplantados en relación con la gripe A/H1N1_____	16
Anexo. Técnicas diagnósticas para el virus de la gripe A/H1N1-2009_____	26
Bibliografía_____	29
Composición Comisión donación y trasplante en relación a la gripe A/H1N1_____	32

PRESENTACION

Ante la evolución de la Gripe A, tanto en el ámbito nacional como internacional, la Organización Nacional de Trasplantes ha considerado necesario elaborar un documento que recoja unas guías o recomendaciones de actuación en el ámbito de la donación y el trasplante. Para ello, se ha creado una “Comisión para la donación y el trasplante en relación con la Gripe A/H1N1” en la que están representadas las sociedades científicas, las coordinaciones de trasplantes de las diferentes comunidades autónomas, así como la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Este documento de consenso tiene tres partes bien definidas:

1. Repercusión de la epidemia de gripe A/H1N1 en la donación y el trasplante y medidas para mantener la actividad trasplantadora
2. Recomendación de actuación ante donantes con sospecha o diagnóstico de gripe A/H1N1. En este aspecto cabe recordar que actualmente, y en tanto no se apruebe de forma definitiva este documento de consenso, existen unas recomendaciones que se distribuyeron desde la Organización Nacional de Trasplantes a toda la red de donación y trasplante a principios de Septiembre de 2009; estas recomendaciones de carácter básico fueron elaboradas por un grupo operativo dependiente de esta comisión que trabajó sobre ellas a lo largo del mes de Agosto de 2009.
3. Medidas de prevención y tratamiento de gripe A/H1N1 en pacientes trasplantados

Además, el documento presenta un anexo que analiza las técnicas diagnósticas para el virus de la Gripe A/H1N1 actualmente existentes.

El objetivo de este documento, como todos los elaborados en esta organización, es establecer unas guías de actuación en el manejo del donante con sospecha o confirmación de gripe A/H1N1 y de prevención y tratamiento del paciente trasplantado. Con independencia de todo ello, es preciso recordar que la decisión final sobre la validez de un donante y de sus órganos para trasplante deberá ser evaluada de forma individualizada por el equipo de coordinación y de trasplantes y de la misma forma se deberá actuar con los pacientes trasplantados en relación con la gripe A/H1N1, consultando si fuera preciso al especialista de enfermedades infecciosas o microbiología. Además, las recomendaciones recogidas en este documento van a tener un carácter dinámico, ya que se irán actualizando a medida que se disponga de mayor información y conocimiento sobre la gripe A/H1N1.

En la elaboración de este documento de consenso, los miembros de esta comisión han tenido en cuenta la revisión de las evidencias científicas que existen en la actualidad sobre la gripe A/H1N1 y especialmente sobre su posible incidencia en el trasplante de órganos. También han contado con las recomendaciones que han hecho diferentes países y organizaciones de donación y trasplante, especialmente las de Argentina, Australia, Reino Unido y Estados Unidos. Por último, la comisión ha recogido las recomendaciones y opiniones de las sociedades científicas, fundamentalmente GESITRA y SEMICYUC que han participado activamente en su elaboración. Sus aportaciones, junto a las de las sociedades científicas relacionadas con el trasplante de los diferentes órganos y tejidos, las de las coordinaciones autonómicas de trasplantes y las del área médica y de enfermería de la ONT, han hecho posible esta guía.

REPERCUSIÓN DE LA EPIDEMIA DE GRIPE A EN LA DONACIÓN Y EL TRASPLANTE Y MEDIDAS PARA MANTENER LA ACTIVIDAD TRASPLANTADORA

La información recibida de los países del Cono Sur y de Australia, que están pasando y han pasado la epidemia de gripe A/H1N1, revela que la gripe A/H1N1 ha supuesto en estas áreas un incremento importante en el número de pacientes ingresados por infección respiratoria y que han terminado precisando ventilación mecánica asistida. Esto ha ido unido a una caída en las tasas de donación de estos países y por tanto en el número de trasplantes realizados.

Esta situación nos obliga a prepararnos ante la posibilidad de que en nuestro país la epidemia de gripe A/H1N1 derive en una situación parecida a la que se ha registrado en los países del cono sur, con una mayor proporción de camas de las UCI ocupadas por pacientes que requieren soporte ventilatorio, planteándose incluso el escenario de que se tengan que habilitar otros espacios fuera de las UCI para dar soporte ventilatorio a estos pacientes.

Aunque inicialmente la mayor presión de ocupación de camas de las UCI no tendría que repercutir en el perfil del paciente que ingresa en estas unidades, entra dentro de lo posible que la sobre-saturación de los servicios de intensivos acabe repercutiendo en los criterios de ingreso de los pacientes en la UCI.

En los planes que están desarrollando algunas CCAA para hacer frente a esta epidemia, y ante una hipotética mayor ocupación de camas en los hospitales- tanto de cuidados intensivos como de hospitalización general, se encuentra la suspensión temporal de determinadas actividades quirúrgicas, sobre todo de índole menor y no urgente, pero que precisen ingreso hospitalario.

En relación con todos estos hechos debe quedar claro que la actividad de donación y trasplante es urgente, ya que no se puede programar con antelación y además es prioritaria, debiéndose mantener incluso en el momento mas álgido de la propia epidemia de gripe A/H1N1. Para ello se deberán tomar las medidas necesarias que básicamente pasan por:

1. Considerar a todos los efectos la actividad trasplantadora como prioritaria y urgente no pudiendo ser cancelada ni demorada por la mayor ocupación de camas en relación con la gripe A/H1N1.
2. Mantener los mismos criterios en la detección de donantes, en su mantenimiento y en el proceso completo de donación independientemente de la epidemia de gripe A/H1N1.

3. Explicar con claridad que en las UCIs existen las medidas suficientes de aislamiento, de tal forma que la presencia de enfermos con gripe A en estas unidades no supone un riesgo de transmisión ni a los donantes ni a los pacientes trasplantados y evitar en cualquier caso que la presencia de estos enfermos con gripe A en las UCI suponga una cancelación de la actividad de donación y trasplante por riesgo de transmisión.
4. Desarrollar planes de contingencia en las diferentes CCAA y hospitales que contemplen las medidas necesarias para el mantenimiento de esta actividad de trasplante y donación, incluso recogiendo la posibilidad de mantener a los donantes en espacios especialmente habilitados fuera de las UCIs.
5. Potenciar el papel de los coordinadores autonómicos de trasplantes y coordinadores hospitalarios de trasplantes para hacer conocer a la administración sanitaria, a la dirección de los hospitales y a los profesionales de los propios hospitales la necesidad del mantenimiento de la actividad de de trasplante y donación.

RECOMENDACIONES DE ACTUACIÓN ANTE DONANTES CON SOSPECHA O DIAGNOSTICO DE GRIPE A

La transmisión de enfermedades infecciosas a través de la donación y en especial de las enfermedades virales es un hecho bien conocido. Los recientes casos de transmisión de la encefalitis del Nilo son un claro ejemplo de la necesidad de extremar la valoración clínica y analítica de todos los potenciales donantes de órganos. La actual pandemia de gripe A/H1N1 nos sitúa ante una nueva situación, como es la de valorar y decidir si los órganos y tejidos de un potencial donante, ya sea infectado, colonizado por el virus, o con un contacto reciente con enfermos de gripe, pueden ser trasplantados sin riesgo a un receptor, que por definición es un paciente inmunodeprimido.

Actualmente ningún estudio publicado ha dirigido sus investigaciones a la potencialidad de transmisión de la gripe estacional a través de la donación de órganos. A esta falta de estudios se une la diversidad de cepas de influenza productoras de las predecibles y periódicas epidemias estacionales de gripe o de las impredecibles pandemias, como la actual, en cuanto a su tropismo, a la capacidad de replicación y de diseminación e incluso a la inducción de una respuesta inflamatoria generalizada provocada por la activación de las células infectadas, en especial de los macrófagos.

Los virus influenza tienen un especial tropismo y patogenicidad del árbol respiratorio. Por este motivo, el primer paso para la valoración como donante de un fallecido en muerte encefálica con infección probada o sospechada por influenza es considerar si la infección es localizada, en cuyo caso sólo habría que descartar los pulmones o si estamos ante una infección generalizada, con viremia de tal patogenicidad que obligaría a descartar al fallecido como donante. Actualmente las únicas experiencias con trasplante de órganos procedentes de donantes con RT-PCR positiva a influenza A/H1N1 se han realizado en Australia, sin embargo todavía no se conoce la evolución de estos receptores.

Este documento pretende dar unas recomendaciones generales para la valoración del potencial donante en el seno de la pandemia de gripe producida por la cepa A/H1N1. Para este fin, se tiene en cuenta las recomendaciones elaboradas por otros países que ya han tenido la primera oleada de la pandemia, como Australia y Argentina o que la están teniendo como Reino Unido, así como las conclusiones elaboradas tras la revisión sistematizada de la literatura. Todo ello sin olvidar que todo proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos, supone una balanza entre el beneficio de salvar una vida y el riesgo de transmitir una infección o tumor no detectado en el donante.

Recomendaciones publicadas por otras Sociedades Científicas.

La falta de experiencia y de estudios publicados se refleja en la disparidad de las recomendaciones realizadas por Sociedades Científicas de los diferentes países, que en algunos casos son ambiguas y en otros no distinguen entre el potencial donante infectado por virus influenza con radiografía normal o con radiología patológica.

El 7 de Julio del 2009, diferentes Sociedades Científicas de Argentina relacionadas con la donación y trasplante de órganos, elaboraron un documento que se puede resumir en las siguientes consideraciones:

1. Donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax normal y RT-PCR negativa se considera como donante convencional.
2. Donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax normal y RT-PCR positiva se excluye como donante pulmonar. El resto de órganos puede ser trasplantado para receptores en situación de emergencia con el consentimiento informado del receptor. Se tratará al donante y al receptor con oseltamivir.
3. Donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax normal e imposibilidad de realización de RT-PCR positiva, se pueden extraer todos los órganos quedando a criterio de los Centros de Trasplante su implantación tras el consentimiento informado del receptor. Se tratará al donante y al receptor con oseltamivir.
4. Donante sin sintomatología de gripe, con radiografía de tórax patológica se solicitará RT-PCR. Si esta es positiva o no se puede realizar se excluye la donación.
5. Donante con sintomatología de gripe, con radiografía de tórax patológica se solicitará RT-PCR. Si es negativa se valorará igual que un donante con neumonía intra o extrahospitalaria. Si es positiva o no se puede realizar se excluye la donación.

Las autoridades sanitarias de Australia y Nueva Zelanda publicaron sus recomendaciones el 6-Agosto del 2009. En ellas se remarca la baja potencialidad de viremia del virus A/H1N1 por lo que concluyen que un donante con gripe A/H1N1 es válido para donar todos los órganos excepto los pulmones. La decisión en todo caso de aceptar los órganos dependerá de los equipos de trasplante y de la aceptación del riesgo por parte del paciente. También considera que los pulmones de un donante con RT-PCR positiva que hubiera recibido al menos 48 horas de oseltamivir podrían ser utilizados. Todos los receptores de donantes con RT-PCR positiva deben recibir al menos 5 días de oseltamivir.

Las recomendaciones publicadas por SaBTO (Advisory comité on the safety of blood, tissues and organs) de UK son más restrictivas, no recomendando el uso de los órganos de potenciales donantes con infección confirmada o sospechada por

influenza, salvo que hubieran recibido 10 días de tratamiento con oseltamivir. Sin embargo considera que la decisión final debe ser de los equipos de trasplante sopesando el riesgo beneficio del receptor y en todo caso tratando al receptor. Pueden ser donantes los que han padecido la infección y ha transcurrido al menos 10 días desde el inicio de los síntomas, constatando su buena evolución.

La UNOS en un informe del 2-9-2009 recomienda no utilizar los pulmones ni el intestino de los donantes infectados por el virus A/H1N1 y considera aceptable el trasplante del resto de órganos a juicio de los equipos de trasplante y con información al receptor. En este caso recomiendan administrar antivirales tanto al donante como al receptor.

La International Society of Heart and Lung Transplantation en un informe del 15 de Mayo del 2009, recomienda no usar los pulmones de donantes con sospecha o infección probada por influenza A/H1N1. Así mismo en los donantes con infección probada, sólo recomienda el uso del corazón si el potencial donante ha recibido tratamiento antivírico apropiado.

Patogenicidad del virus influenza y su potencial transmisión a través de órganos trasplantados.

Como se ha comentado previamente, no existe experiencia, ni casos publicados en cuanto a la potencialidad de transmisión del virus A/H1N1 a través de la donación. La mayoría de las recomendaciones están basadas en revisiones de casos, en signos de autopsia y en opiniones que comparan las infecciones provocadas por las distintas cepas de virus influenza en pacientes, ya sean trasplantados o no.

Existen pocos estudios publicados sobre la posible existencia de viremia en el curso de una infección por influenza, la mayoría fueron realizados hace más de 40 años. En los años 50 y tras la demostración de partículas virales en tejidos extra-pulmonares de humanos y de animales, ya se sospechaba de la posible existencia de viremia en el curso de esta infección. En los años 60, Naficy en 1963 y Khakpour M et al en 1969, se describen los primeros casos de viremia durante la fase precoz de la infección por influenza, a los que siguieron otras publicaciones. En 1989, Ray CG et al describieron 3 pacientes con miocarditis asociada a viremia por influenza, una de ellas producida por la cepa H1N1. Mori I et al sugirieron que la viremia por influenza probablemente se produce por entrada en la sangre a través de las paredes de los alvéolos infectados.

La epidemia por la influenza aviar H5N1 ha dado un impulso especial a la investigación de la patogenicidad de la influenza. En este caso se demuestra la especial agresividad de esta variante, produciendo una mortalidad del 60% en los pacientes afectos y con aislamiento del virus fuera del tracto respiratorio, incluyendo la sangre, hígado y riñones, particularidad infrecuente en el curso de la gripe estacional.

Actualmente no se conoce la capacidad de producir viremia de la cepa H1N1. En la reciente publicación donde se describen los primeros casos mortales producidos por este virus no se investigó este hecho. Sin embargo, experiencias no publicadas han constatado viremia en los pacientes con SDRA y fallo multiorgánico.

Recomendaciones de actuación

En términos generales y teniendo en cuenta que existe tratamiento tanto para el donante como para el receptor con infección por el virus de la gripe A, solo se descartarán como donantes aquellos en los que la causa de la muerte sea la propia gripe A. En el resto de donantes que tengan gripe A pero que esta no haya sido la causa de fallecimiento serán válidos todos los órganos valorándose de forma específica pulmones e intestino, tal y como aparece en las recomendaciones que se presentan a continuación:

1. Donante con gripe A, confirmada por RT -PCR(+)¹

- 1.1. Que fallece con distrés respiratorio y fallo multiorgánico, o que fallece estando ingresado en Hospital, ya sea en planta de hospitalización convencional o de UCI, por neumonía grave por gripe A → Se descarta el donante.
- 1.2. Que fallece con infiltrado pulmonar que no ha producido grave sintomatología ni ha requerido ingreso hospitalario por dicho motivo → Se descarta el pulmón e intestino. Se hará una valoración cuidadosa de los órganos extra-pulmonares.
- 1.3. Que fallece sin condensación pulmonar (Radiografía de tórax normal) → Todos los órganos serán válidos excepto el pulmón e intestino. El pulmón se podrá valorar sólo si el donante lleva más de 48 horas de tratamiento antivírico y para receptores en situación de urgencias.

2. Donante con sospecha de Gripe A (por sintomatología clínica o contacto)

2.1. En el caso de sospecha por sintomatología clínica² se pedirá RT-PCR **pero no se parará el proceso de donación** por no tener el resultado (en el caso de que se decida esperar al resultado de la RT-PCR, el retraso por la espera del resultado no debe poner en riesgo la donación).

2.1.1. si el resultado de la RT-PCR es (+)→ Si tiene infiltrado radiográfico se actúa como en el punto 1.2, si no tiene infiltrado radiográfico se actúa como el punto 1.3, es decir todos los órganos son válidos menos los pulmones e intestino

2.1.2. Si el resultado de la RT-PCR es (-)→ Todos los órganos del donante serán válidos

2.1.3. Si no hay resultado de RT-PCR en el momento de la donación→ Se actúa como si la RT-PCR fuera (+). En caso de trasplante se informará del resultado a los equipos trasplantadores.

2.2. En el caso de sospecha por contacto³ se procederá igual que en el donante con sospecha de Gripe A por sintomatología clínica pero se incidirá en obtener de forma urgente los resultados de la RT-PCR, ya que existe mayor probabilidad de que ésta sea negativa y así se podrían utilizar los pulmones y el intestino.

3. Donante con historia previa de Gripe A

Si han pasado más de 10 días desde el inicio de los síntomas y se ha observado una evolución satisfactoria, todos los órganos serán válidos. Se tomarán muestras para RT-PCR.

4. Donante con alteración en Rx de tórax sin sospecha de Gripe A

Se consideran válidos todos los órganos. En el caso de que los pulmones, a pesar de la alteración radiológica puedan ser ofertables, se pedirá RT-PCR **pero no se parará el proceso de donación** por no tener el resultado (en el caso de que se decida esperar al resultado de la PCR, el retraso por la espera del resultado no debe poner en riesgo la donación). Mientras se obtiene el resultado de la RT-PCR o en caso de ser este desconocido, se ofertarán los pulmones siendo los propios equipos pulmonares quienes decidirán su aceptación o no.

5. Tratamiento del Donante con Gripe A

Se administrará lo más precozmente posible Oseltamivir a las dosis que se especifican a continuación hasta la extracción. Si se va a utilizar el pulmón se requiere al menos 48 horas de tratamiento.

Se administrará Oseltamivir: Dosis estándar: 75mg/12 horas

Dosis alta (casos graves): 150mgr/12 horas

Se ajustará según función renal:

- Clcr 10-30 mL/min: Dosis estándar: 75mg/24 horas
Dosis alta (casos graves): 150mgr/24 horas
- Clcr <10 mL/min (hemodiálisis): Dosis estándar: 75mg de carga y 75 mgr después de cada sesión de hemodiálisis
Dosis alta (casos graves): 150mg de carga y 30 mgr después de cada sesión de hemodiálisis
- Reemplazo renal continuo: Dosis estándar: 75mg/12horas
Dosis alta (casos graves): 150mg/12 horas

6. Tratamiento de los receptores (de órganos procedentes de donantes con RT-PCR Gripe A/H1N1 positiva):

Se administrará Oseltamivir 75mg/12 horas 5-10 días

En ambos casos se ajustará según función renal:

Clcr 10-30 mL/min:

- Profilaxis: 75 mg/48 horas o 30mg al día
- Tratamiento: 75mg/día
- Diálisis Peritoneal: 30 mg una vez a la semana
- Hemodiálisis:30 mg después de la sesión/ alternando sesiones (una si una no)

(1) La determinación de PCR debe ser en frotis de nasofaringe, y además en aquellos donantes con Rx tórax patológica y secreciones por el tubo orotraqueal se realizará la determinación en secreción traqueal.

(2). Sintomatología clínica: Fiebre >38° C y al menos dos signos o síntomas de infección respiratoria aguda (tos, dificultad respiratoria, cefalea, rinorrea, dolor de garganta, mialgia y malestar general que pueden ir acompañados de diarrea y vómitos) en ausencia de otra causa conocida.

(3). Contacto: Todo aquel que ha mantenido estrecha proximidad (vivir en el mismo domicilio, o personal sanitario que se ha mantenido a menos de 1 metro sin las medidas adecuadas de protección) con un caso confirmado o probable en los 7 días previos a la aparición de los síntomas

- En los casos de receptores que reciben un órgano procedente de un donante con gripe A confirmada se recogerá este hecho en el consentimiento informado y se informará al receptor de la posibilidad (aunque remota) de transmisión del virus. Se propone añadir el siguiente texto al consentimiento informado: *“Ha recibido usted un órgano procedente de un donante con gripe A. Debe usted conocer este hecho aunque la posibilidad de transmisión de la gripe A a través del órgano que ha recibido sea remota. Aunque no se conoce con exactitud la posibilidad de transmisión, no existe hasta el momento ningún caso en el que haya habido de transmisión de donante a receptor con la gripe A”*

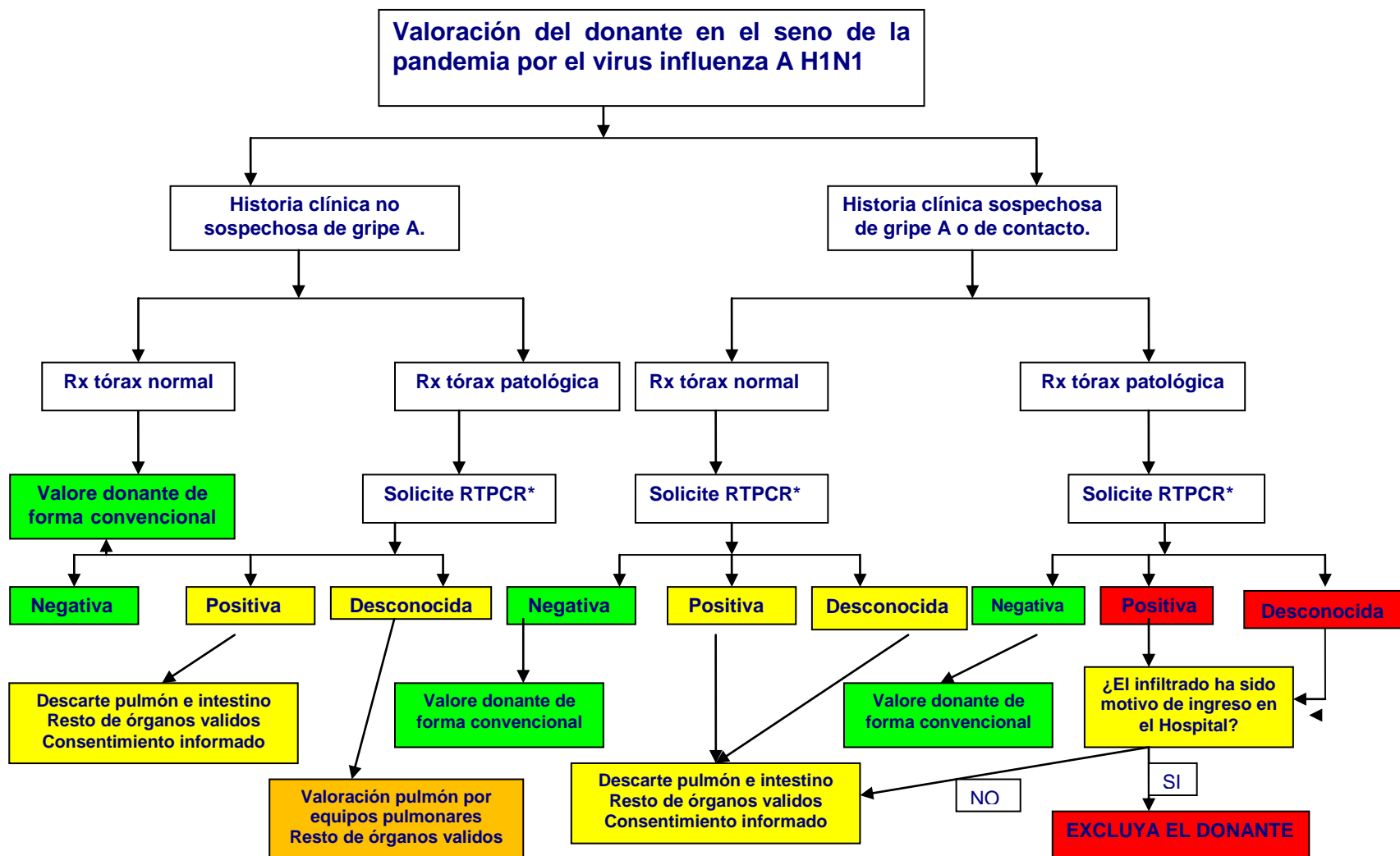
- Se aconseja informar a todos los receptores de órganos, que en el momento álgido de la epidemia de gripe A, del mismo modo que la población general estará afectada en un alto porcentaje por ésta enfermedad, los donantes podrán tener la gripe A con la posibilidad (aunque muy remota) de transmisión del virus. Se propone añadir el siguiente texto al consentimiento informado: *“En este momento de epidemia por gripe A, al igual que en el resto de la población existe un alto porcentaje de personas con la gripe A, los donantes también pueden estar afectados. Debe usted conocer este hecho aunque la posibilidad de transmisión de la gripe A a través del órgano que ha recibido sea remota. Aunque no se conoce con exactitud la posibilidad de transmisión, no existe hasta el momento ningún caso en el que haya habido de transmisión de donante a receptor con la gripe A”*

- Actitud ante el donante de tejidos. Realizar RT-PCR y esperar resultado. Si el resultado de la RT-PCR es (+) se descartaran los tejidos.

Tabla comparativa recomendaciones diferentes países

	ARGENTINA 7-7-2009	AUSTRALIA 6-8-2009	REINO UNIDO 20-8-2009	ESPAÑA 18-9-2009
Donante con síntomas, Rx tórax normal, RT-PCR negativa	Estudiar como donante convencional	Estudiar como donante convencional	No especificado	Estudiar como donante convencional
Donante con síntomas, Rx tórax normal, RT-PCR positiva	Excluir pulmón. Resto sólo emergencias, consentimiento informado	Excluir pulmón, válido si el donante ha recibido > 48h tratamiento con oseltamivir Resto depende de decisión equipos de trasplante y consentimiento informado	No recomendada. Decisión final por equipos de trasplante. No usar pulmones	Excluir pulmón, válido si el donante ha recibido > 48h tratamiento con oseltamivir Resto de órganos válidos, sa Intestino. Necesidad de consentimiento informado
Donante con síntomas, Rx tórax normal, RT-PCR desconocida	Sólo emergencias, consentimiento informado	Excluir pulmón. Resto depende de decisión equipos de trasplante y consentimiento informado	No recomendada. Decisión final por equipos de trasplante. No usar pulmones	Se actuará como si tuviera rt-PCR positiva
Donante sin síntomas, con Rx tórax patológica, RT-PCR negativa	Estudiar como donante convencional	Estudiar como donante convencional	No especificado	Estudiar como donante convencional
Donante sin síntomas, con Rx tórax patológica, RT-PCR positiva	Se descarta donación	No especificado	No especificado	Excluir pulmón e intestino. Resto de órganos válidos. Necesidad de consentimiento informado
Donante sin síntomas, con Rx tórax patológica, RT-PCR desconocida	Se descarta donación	No especificado	No especificado	Todos los órganos válidos. En el caso del pulmón solicitar PCR y valoración por equipos

Donante con síntomas, Rx patológica, RT-PCR negativa	Estudiar como donante convencional	Estudiar como donante convencional	No especificado	Estudiar como donante Convencional
Donante con síntomas, Rx tórax patológica, RT-PCR positiva	Se descarta donación	No especificado	Se descarta donación	Si el fallecido estaba ingresado por la neumonía, se descarta la donación. Si el hallazgo Rx ha sido casual valorar la donación (excepto pulmón e intestino) con aceptación de equipos y consentimiento informado
Donante con síntomas, Rx tórax patológica, RT-PCR desconocida	Se descarta donación	No especificado		Si el fallecido estaba ingresado por la neumonía, se descarta la donación Si el hallazgo Rx ha sido casual valorar la donación (excepto pulmón e intestino) con aceptación de equipos y consentimiento informado
Donante con antecedentes de gripe H1N1	No especificado	No especificado	Válido si han transcurrido 10 días desde el inicio y hay buena evolución	Válido si han transcurrido 10 días desde el inicio y hay buena evolución



(*) La realización de la PCR no debe parar el proceso de donación

RECOMENDACIONES DE ACTUACIÓN ANTE PACIENTES TRASPLANTADOS EN RELACIÓN CON LA GRIPE A

Introducción

Diversos estudios han demostrado que los pacientes trasplantados (tanto de órgano sólido como de progenitores hematopoyéticos) presentan un mayor riesgo de complicación de la infección por virus de la Gripe que la población general, especialmente en forma de neumonía viral con o sin sobreinfección bacteriana.

Las recomendaciones recogidas en este documento pueden sufrir modificaciones según varíen las circunstancias en las que se desarrolle la pandemia y según la información científica disponible en cada momento.

¿Qué medidas de prevención son recomendables a todos los pacientes trasplantados durante el periodo de pandemia?

- Los pacientes trasplantados deben lavarse con frecuencia las manos con agua y jabón. También pueden emplear soluciones hidroalcohólicas. Deben evitar, en la medida de lo posible, tocarse los ojos, la nariz y la boca.
- Los pacientes trasplantados deben evitar, en la medida de lo posible, el contacto con sujetos que presenten fiebre y/o cuadros clínicos de infección respiratoria.
- Los pacientes trasplantados deben evitar, en la medida de lo posible, las grandes aglomeraciones de público (especialmente en espacios cerrados).
- En los pacientes trasplantados son válidas las medidas de prevención recomendadas a la población general.

¿Cuándo se recomienda la profilaxis con antivirales en pacientes trasplantados?

- En situación de pandemia, la profilaxis con antivirales debe reservarse para situaciones muy concretas y de alto riesgo para portadores de trasplante, ya que es posible que se multipliquen las situaciones potenciales de profilaxis.
- Se debe reservar la indicación de profilaxis para pacientes trasplantados que se expongan sin protección a menos de 1 metro de un caso sospechoso o confirmado

de infección por Gripe pandémica A (H1N1) 2009. Es más probable que estas situaciones se produzcan en el ámbito familiar o laboral.

-Si se indica la profilaxis se debe considerar el inicio lo más precoz posible.

-La pauta de profilaxis postexposición se hará con oseltamivir es de 75 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días. Las dosis de oseltamivir se deben reducir en insuficiencia renal grave (ver más adelante).

-Como alternativa podrá valorarse la profilaxis postexposición con zanamivir por vía inhalatoria, a menos que existan enfermedades respiratorias con riesgo de broncoespasmo que desaconsejen el empleo de este fármaco.

¿Qué se debe recomendar sobre vacunación antigripal a los pacientes trasplantados?

-Los pacientes trasplantados deberán ser considerados como un grupo de especial preferencia para ser vacunados en cuanto esté disponible la vacuna frente a la Gripe pandémica A (H1N1) 2009. Así lo ha determinado el Ministerio de Sanidad.

-La vacunación frente a la Gripe estacional, con la vacuna de administración parenteral preparada con virus inactivados, ha demostrado ser segura en pacientes trasplantados.

-En esta situación de pandemia, más que nunca, se recomienda la vacunación frente al virus de la Gripe estacional a todos los pacientes trasplantados.

-En pacientes trasplantados se debe administrar la vacuna antigripal preparada con virus inactivados (se administra mediante inyección intramuscular). Está contraindicada la administración de la vacuna preparada con virus vivos atenuados que se administra por vía intranasal.

-El contacto de un paciente trasplantado con algún sujeto que haya recibido la vacuna intranasal con virus vivos atenuados no se considera una situación de especial riesgo.

-No se prevé que vaya a existir inconveniente en la administración simultánea de la vacuna frente a la Gripe estacional y la vacuna frente a la Gripe pandémica A (H1N1) 2009. No obstante se deberán administrar mediante dos inyecciones intramusculares diferentes (por ejemplo en ambos músculos deltoides).

-Es posible que los pacientes trasplantados hayan presentado durante estos meses desde la declaración de la pandemia un cuadro clínico que haya sido

diagnosticado de “gripe”. Este diagnóstico previo no debe considerarse como un criterio para no administrar la vacuna frente a la Gripe pandémica A (H1N1) 2009, ya que la infección por otros virus respiratorios pueden producir un cuadro clínico similar al de la Gripe pandémica.

-No se recomienda la realización de ninguna prueba diagnóstica antes de la administración de las vacunas antigripales.

-Las mujeres embarazadas portadoras de trasplante deben recibir la vacuna frente a la Gripe estacional, independientemente de la semana de gestación.

-En cuanto se autorice su administración en mujeres embarazadas, las gestantes portadoras de trasplante también deberán recibir la vacuna frente a la Gripe pandémica A (H1N1) 2009.

-En mujeres embarazadas se ha descrito un notable incremento en el riesgo de complicaciones y en la mortalidad asociada a la infección por el virus de la Gripe pandémica A (H1N1) 2009, por lo que la vacunación debería ser recomendada con mayor fortaleza (si cabe) a este grupo de mujeres portadoras de trasplante.

-Al igual que ocurre con la gripe estacional se valorará la vacunación para los convivientes de pacientes trasplantados.

¿Cómo se debe realizar la valoración clínica de pacientes trasplantados con sospecha de Gripe?

-Todo paciente trasplantado que consulte por fiebre ($T^a > 37,8^{\circ} C$) durante el periodo de pandemia, deberá ser interrogada específicamente por síntomas que sugieran infección por virus de la Gripe, sin descartar *a priori* la posibilidad de otros procesos causantes de fiebre.

-Se considerará como caso posible de Gripe A todo paciente trasplantado que presente fiebre ($T^a > 37,8^{\circ} C$) y alguno de los siguientes síntomas: tos, estornudos, rinorrea, odinofagia, mialgias.

-En todo paciente trasplantado con neumonía se debe considerar la posibilidad de infección por virus de la Gripe.

-Si el paciente refiere haber presentado fiebre termometrada antes de la valoración médica, a este dato se le debe otorgar valor, aunque en el momento preciso de la consulta la temperatura no se encuentre elevada.

-En la situación actual de Fase 6 de la pandemia, la ausencia de contacto

conocido con un sujeto con Gripe diagnosticada no debe ser un criterio para excluir la posibilidad de esta infección.

-En los Centro de Salud y Urgencias Hospitalarias en los que se atiendan pacientes trasplantados con posibilidad de Gripe, se deben arbitrar las medidas necesarias para evitar la transmisión de la infección al personal sanitario y a otros pacientes allí atendidos. En cuanto un caso sea identificado como sospechoso se procederá según los protocolos establecidos en cada Centro. Los requerimientos mínimos serán el empleo de mascarilla quirúrgica por parte del paciente y de, al menos, mascarilla quirúrgica y guantes por parte de todos los trabajadores sanitarios que le atiendan.

-La valoración clínica de un paciente trasplantado con síntomas de infección gripal debe incluir la toma de constantes vitales (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria), valoración de la saturación basal de oxígeno en sangre mediante pulsioximetría, situación del nivel de conciencia, presencia de síntomas que sugieran infección de vías respiratorias bajas y auscultación cardiopulmonar

-Se recomienda la realización de una Radiografía de Tórax a todos los trasplantados con Gripe A, ya que se han detectado casos de neumonía en pacientes paucisintomáticos.

-El desarrollo de complicación en forma de neumonía es más probable en las primeras 48-72 horas desde el inicio del cuadro clínico de Gripe.

-Los criterios de ingreso hospitalario se fundamentarán en la situación clínica del paciente. No obstante, en el caso de complicación en forma de neumonía se debe considerar el ingreso hospitalario de todos los pacientes trasplantados.

-En caso de seguimiento ambulatorio, se debe recomendar que el paciente trasplantado sea reevaluado en el plazo de 48-72 horas tras la consulta inicial.

-Se considerará la realización de pruebas de diagnóstico microbiológico en todos los pacientes trasplantados que presenten un cuadro compatible con infección gripal y requieran hospitalización. Dado su condición de pacientes inmunodeprimidos con alto riesgo de complicaciones, es aconsejable también, y siempre que sea posible, recoger el frotis nasofaríngeo para la realización del diagnóstico en pacientes trasplantados con sintomatología de gripe y con seguimiento ambulatorio. En ambos casos la toma de muestras se realizará previamente a la instauración del tratamiento con oseltamivir.

-El diagnóstico microbiológico se realiza mediante la toma de frotis nasofaríngeo, siendo la técnica de elección la realización de Reacción en Cadena de la

Polimerasa en Tiempo Real - RT-PCR *(Ver Anexo de técnicas diagnósticas)*.

-El resultado negativo de la prueba de RT-PCR no excluye categóricamente el diagnóstico de Gripe si el cuadro clínico es muy sugerente de esta infección, particularmente cuando la prueba se realiza antes o después del periodo sintomático.

-Las técnicas actuales de detección rápida de antígenos gripales tienen escasa sensibilidad y bajo valor predictivo negativo (un resultado negativo no excluye la infección por el virus de la Gripe), por lo que cada centro valorará su realización. Un resultado negativo no excluye la realización de la técnica de RT-PCR

¿Qué pacientes trasplantados con Gripe precisan de valoración en un Hospital?

- Se recomienda que los sujetos trasplantados con un cuadro clínico compatible con Gripe sean atendidos en un Centro Sanitario en el que se puedan realizar las pruebas diagnósticas, indicadas e instaurar tratamiento con oseltamivir de manera urgente.

¿Qué recomendaciones se deben realizar sobre tratamiento sintomático, tratamiento con antivirales y tratamiento antibiótico?

-Es fundamental transmitir el mensaje de que todos los pacientes trasplantados que desarrollen la Gripe pandémica A (H1N1) 2009, posible o probada, deben iniciar tratamiento con oseltamivir, siempre que se encuentren en las primeras 48 horas del cuadro clínico de Gripe.

-En pacientes trasplantados con formas graves de Gripe o neumonía, se recomienda la administración de oseltamivir aunque hayan transcurrido más de 48 horas desde el inicio del cuadro clínico.

-Se valorará de manera particular en cada caso la indicación de administrar oseltamivir a pacientes trasplantados con clínica de infección gripal leve de más de 48 horas de evolución.

-El tratamiento con oseltamivir se debe iniciar lo antes posible, en el contexto de la sospecha clínica. No se debe retrasar el inicio del tratamiento en espera de los resultados microbiológicos.

-El resultado negativo de la detección rápida de antígenos virales no excluye la infección. Se deberá iniciar la administración de oseltamivir aunque el resultado

de esta prueba sea negativo, en espera del resultado de RT-PCR.

-Dado que la sensibilidad de la técnica de RT-PCR no es del 100%, la negatividad del resultado de esta técnica no implica necesariamente que se deba suspender el tratamiento con oseltamivir: si el cuadro clínico era muy sugerente de Gripe se puede considerar de manera individualizada la posibilidad de completar el tratamiento

-La pauta de tratamiento con oseltamivir es de 75 mg cada 12 horas por vía oral durante 5 días en infección no complicada.

-En los pacientes que requieren ingreso por neumonía o con IMC \geq 39 o diarrea grave se administrará oseltamivir a una dosis de 150 mg/12 horas durante 7-10 días. Se considerara la monitorización con RT-PCR en exudado nasofaríngeo a los 10 días.

-No se han descrito interacciones significativas entre oseltamivir o zanamivir y los fármacos inmunosupresores empleados habitualmente en pacientes trasplantados.

-El tratamiento con oseltamivir o zanamivir no precisa de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

-El tratamiento con zanamivir no precisa de ajuste de dosis en insuficiencia renal

-El tratamiento con oseltamivir no precisa de ajuste de dosis en sujetos con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min

-Para sujetos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 15 ml/min se recomienda reducir la dosis a la mitad (75 mg/24 horas para el tratamiento de la enfermedad gripal y cada 48 horas para profilaxis)

-En pacientes aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min que aún no han iniciado diálisis puede emplearse oseltamivir 75mg/48 horas tanto en profilaxis como tratamiento.

-En pacientes que pierden de modo transitorio o definitivo la función del injerto renal y reciben tratamiento con hemodiálisis, se administrara 30 mg de oseltamivir después de cada sesión. En aquellos que reciben tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria se administrará 30 mg de oseltamivir a la semana.

-Las mujeres embarazadas trasplantadas que desarrollen la Gripe pandémica A (H1N1) 2009, posible o probada, deben iniciar tratamiento con oseltamivir, siempre que se encuentren en las primeras 48 horas del cuadro clínico de Gripe. En mujeres embarazadas con formas graves de Gripe o neumonía, se recomienda la administración de oseltamivir aunque hayan transcurrido más de 48 horas desde

el inicio del cuadro clínico. Oseltamivir y zanamivir son fármacos considerados de Categoría C para la administración a mujeres embarazadas: “no hay estudios clínicos específicos en humanos, su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas bajo riguroso control médico”. No obstante, los ensayos realizados en animales y la experiencia disponible de administración a mujeres embarazadas indican que se trata de fármacos seguros durante el embarazo. No se ha demostrado que aumenten el riesgo de malformaciones ni de parto prematuro. En este momento se considera que el beneficio de administrar oseltamivir a mujeres embarazadas con nueva Gripe pandémica A (H1N1) 2009 supera los posibles riesgos que pudiera tener su empleo durante el embarazo. Las pacientes deberían ser informadas en este sentido en el momento en el que se les plantee la administración del fármaco. Tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos consideran que el beneficio supera al riesgo en el empleo de oseltamivir en mujeres embarazadas con Gripe pandémica A (H1N1) 2009.

-Para una información más completa sobre el abordaje de la Gripe en mujeres embarazadas se deben consultar las recomendaciones publicadas al respecto por diversos organismos nacionales e internacionales.

-El paciente trasplantado con Gripe que vaya a ser tratada ambulatoriamente debe permanecer en observación domiciliaria hasta 24 horas después de que desaparezca la fiebre (temperatura inferior a 37,8° C) sin empleo de fármacos antipiréticos.

-En caso de neumonía como complicación de la infección por virus de la Gripe, se ha demostrado que existe riesgo de sobreinfección bacteriana. Lo más probable es que la sobreinfección sea por *Streptococcus pneumoniae*. Pero se ha demostrado un incremento en el riesgo de neumonía por *Staphylococcus aureus*, que no es una bacteria habitualmente productora de neumonía adquirida en la comunidad. Por tanto, dentro de las recomendaciones generales sobre tratamiento de neumonía, se deberán emplear en el tratamiento empírico aquellos antibióticos antineumococo con mayor actividad antiestafilocócica.

¿Qué se debe realizar con el tratamiento inmunosupresor durante el episodio de infección gripal?

-Al igual que ocurre con la mayoría de las infecciones oportunistas de los sujetos inmunodeprimidos, no existe información científica de calidad para responder de manera rotunda a esta pregunta

-El sentido común indica que se debería mantener el tratamiento inmunosupresor en aquellos pacientes con infección gripal con manifestaciones clínicas leves y que se debería reducir al máximo posible la inmunosupresión de los sujetos con formas graves de Gripe, especialmente en lo que respecta al empleo de esteroides.

¿Qué consideraciones especiales se pueden realizar sobre el receptor de trasplante pulmonar?

-En los pacientes trasplantados de pulmón la complicación de la infección gripal en forma de neumonía afectaría al propio órgano trasplantado, por lo que el riesgo es máximo en este grupo de sujetos trasplantados.

-En el caso de la Gripe estacional se ha demostrado una tasa de complicaciones mayores y cuadros clínicos más graves en los pacientes trasplantados de pulmón que en otros pacientes trasplantados de órgano sólido

-En los pacientes trasplantados de pulmón se debería ser especialmente cuidadoso en la aplicación estricta de las recomendaciones recogidas en este documento.

-Sería recomendable que todos los pacientes trasplantados de pulmón fueran valorados directamente por los médicos de la Unidad de Trasplante que corresponda siempre que presenten un cuadro clínico compatible con infección gripal durante el presente periodo pandémico.

¿Cómo se puede prevenir la transmisión nosocomial?

-Todo ingreso hospitalario de un paciente trasplantado con Gripe se realizará bajo aislamiento respiratorio y de contacto, según los protocolos que cada Centro establezca. El aislamiento se mantendrá un mínimo de 7 días desde el inicio de los síntomas o hasta que éstos desaparezcan.

-Se debe insistir en la importancia de la adecuada higiene de manos de todos los trabajadores sanitarios, preferentemente con soluciones hidroalcohólicas.

-Se debe intentar restringir las visitas de familiares a las mínimas imprescindibles, especialmente de aquellos sujetos expuestos al paciente antes de su ingreso hospitalario. Con esta medida se intenta evitar la infección de otros pacientes allí ingresadas, sus familiares y el personal sanitario. En cualquier caso, se debe restringir estrictamente el movimiento de los familiares por la planta de hospitalización.

-Sería recomendable la colocación de carteles en los accesos hospitalarios advirtiendo del riesgo que puede suponer, para los pacientes ingresados, el acceso de familiares a un Hospital con fiebre y/o clínica de infección respiratoria. Si el acceso es imprescindible se insistirá en la importancia del empleo de mascarilla y de la adecuada higiene de manos.

¿Qué seguimiento debe realizar un paciente trasplantado una vez resuelta la infección por virus de la Gripe?

-Se deberá continuar con las revisiones habituales en el lugar correspondiente.

¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta en el trabajador sanitario trasplantado?

-Los trabajadores sanitarios que son pacientes trasplantados deben comunicar esta situación al Servicio de Riesgos Laborales que corresponda y actuar en consonancia con sus indicaciones.

-Se considerará su traslado a unidades donde el riesgo de exposición a pacientes con Gripe sea menor o, en su defecto, el empleo de mascarilla protectora durante el desarrollo de su jornada laboral.

-Es especialmente importante que el trabajador sanitario trasplantado evite situaciones en las que aumenta notablemente el riesgo de transmisión (intubación endotraqueal, administración de medicación nebulizada, broncoscopia, aspiración de secreciones respiratorias, ventilación con CPAP, BiPAP o ventilación mecánica).

-Las indicaciones de profilaxis postexposición seguirán las recomendaciones generales que se han expuesto previamente en este documento.

¿Que consideraciones deben tenerse en cuenta en los pacientes en lista de espera de trasplante?

-Se seguirán las pautas de vacunación recomendadas para cada trasplante a lo que se añadirá la vacunación contra la Gripe pandémica A.

- Dada su condición de enfermos con patologías crónicas, se debe considerar el tratamiento precoz con oseltamivir de todos los sujetos incluidos en lista de

trasplante cuando presenten un cuadro clínico compatible con Gripe pandémica A (H1N1) 2009.

- En pacientes en lista de espera con Gripe A podrá realizarse el trasplante si han pasado 10 días desde el inicio de los síntomas.

¿Dónde obtener más información sobre Gripe en pacientes trasplantados?

-Para una información más exhaustiva sobre la pandemia de Gripe se deben consultar otras fuentes, como la página web de los CDC de Estados Unidos (www.cdc.gov).

ANEXO. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS PARA EL VIRUS DE LA GRIPE PANDÉMICA A/H1N1-2009

Toma de muestras:

La mejor muestra para la detección del virus de la Gripe pandémica A (H1N1) 2009 es el frotis nasofaríngeo recogido con torunda flexible y conservada en medio de transporte vírico adecuado. Se debe almacenar a temperatura de 4°C hasta su procesamiento que no será más tarde de 48 horas. Si se va a tardar más, es preferible congelar la muestra a -80°C.

Se pueden recoger también otras muestras respiratorias como lavado nasal, lavado bronco alveolar, aspirado endotraqueal en pacientes intubados, parénquima pulmonar y en general, muestras de cualquier otro órgano que se considere afectado (LCR, miocardio, músculo, etc...).

No olvidar recoger otras muestras para detección de patógenos respiratorios habituales (esputo o aspirado de exudado respiratorio para tinción de Gram urgente y cultivo de bacterias, hemocultivos, orina para detección de antígenos).

Técnicas diagnósticas disponibles:

Existen en este momento varias pruebas diagnósticas disponibles para detectar el virus de la Gripe pandémica A (H1N1) 2009 en muestras respiratorias y también métodos serológicos para el diagnóstico de infección por Gripe pandémica A (H1N1) 2009.

1. Pruebas rápidas para la detección de antígeno.

Detectan el antígeno de la nucleoproteína viral. La mayor ventaja es su rapidez, menos de 30 minutos, y que se pueden realizar al lado del enfermo sin tener ninguna experiencia en la realización o la interpretación de los resultados. Los principales inconvenientes son su escasa sensibilidad (10-70%) sobre todo en adultos (un resultado negativo no descarta la presencia del virus) y que no todas las marcas comerciales diferencian entre Gripe A y Gripe B. También hay que considerar que algunas pruebas que pueden detectar virus de la gripe A no distingue entre los subtipos.

2. Aislamiento del virus.

Se realiza en cultivos celulares y tarda aproximadamente 2-3 días. Los cultivos virales no están disponibles en la mayoría de los laboratorios de virología clínica. Es una técnica laboriosa que requiere experiencia y que necesita posteriormente una identificación del crecimiento por PCR. Por otra parte, un cultivo viral negativo no excluye la infección por la cepa A/ H1N1 09.

3. Detección del ARN del virus de la gripe A.

La detección del virus de la Gripe pandémica A (H1N1) se puede realizar con técnicas de PCR caseras o comerciales. El método recomendado es la PCR a Tiempo Real utilizando el protocolo del CDC (CDC protocol of realtime RT-PCR for Influenza A (H1N1) en www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr).

Brevemente, este método consiste en 4 pruebas de PCR utilizando cada una de ellas *primers* distintos, unos diseñados para la detección "universal" de casi todos los tipos A del virus de la gripe, los segundos para la detección todos los tipos A de la cepa porcina y los terceros para detectar específicamente la cepa porcina A H1N1 09 (la denominada Gripe pandémica A H1N1 2009). Por último, también se deben incluir *primers* para detectar el gen *RNase humano* como control positivo de extracción de ácido nucleico.

La extracción previa del ARN se puede hacer con métodos manuales pero son aconsejables los métodos automáticos para poder procesar mayor número de muestras al mismo tiempo y evitar contaminaciones.

Limitaciones de esta técnica: Como en todas las pruebas de Biología Molecular se requieren instalaciones adecuadas y experiencia tanto en la realización del método como en la interpretación de los resultados. La calidad de la muestra influye en los resultados.

Interpretación de los resultados: Puede haber resultados de difícil interpretación principalmente positivos débiles. En caso de duda en la interpretación del resultado se recomienda la comprobación por otra técnica (*nested PCR*) o repetir la misma aumentando el volumen de muestra en la extracción. Puede haber falsos negativos por mala recogida o inadecuada conservación de la muestra. Un resultado negativo no excluye la presencia del virus principalmente en casos de elevada sospecha clínica.

4. Métodos serológicos.

Se realizan en muestras de sangre obtenidas con un intervalo de 2-3 semanas (fase aguda y convaleciente). Es útil solo para el diagnóstico retrospectivo y para estudios epidemiológicos. No se conoce la sensibilidad de las técnicas serológicas para esta cepa de virus de la Gripe A.

Conclusiones sobre los métodos de diagnóstico

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de cualquier infección en los enfermos trasplantados debe hacerse lo antes posible, la técnica de elección para el diagnóstico de Gripe pandémica A (H1N1) 2009 es la PCR a tiempo Real en muestras de frotis nasofaríngeo. Los resultados son fiables (máxima sensibilidad y especificidad) y se obtienen en un período de tiempo muy corto (6-8 horas). Es aconsejable realizar la toma de muestra con anterioridad al inicio del tratamiento con oseltamivir.

BIBLIOGRAFIA

- Procuración y Trasplante en el contexto de la Epidemia de gripe A H1N1 en Argentina. Documento de consenso INCUCAI, CUCABAI, Buenos Aires Trasplante, SAT, SATI, y SADI. En <http://www.cucaiba.gba.gov.ar/gripeA.htm> (consulta 09/2009)
- Guideline for assessing and managing the posible risk of transmission of influenza (including H1N1) from deceases organ donors to transplant recipients in Australia & New Zealand
- Advice Concerning Organ donation and H1N1 (Swine) flu. SaBTO. En <http://www.hsj.co.uk/Journals/2/Files/2009/8/21/Advice%20concerning%20organ%20donation%20and%20H1N1.pdf> (consulta 09/2009)
- Recomendaciones de actuación ante donantes con diagnóstico o sospecha de gripe A. Grupo operativo de la Comisión de donación y trasplante en relación con la gripe A. En http://www.ont.es/Consenso?accion=0&posicion=4&id_nodo=263 (consulta 9/2009)
- OPTN/UNOS Guidance Regarding H1N1 and Implications for Transplantation. En <http://www.unos.org/news/newsDetail.asp?id=1292> (consulta 9/2009)
- Novel Influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians. Centers for Disease Control and Prevention - Estados Unidos - Recomendaciones accesibles en: www.cdc.gov
- Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, Fuehner T, Dierich M, Simon AR, Engelmann I. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. *Transplantation* 2009; 87: 1530-7
- López-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, Folgueira D, Juan RS, Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, Morales JM, Delgado JF, Moreno-González E. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2007; 84: 851-6
- Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN 3rd, Dummer S. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J* 2006; 28: 131-7

- Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5:2031-6.
- Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:287-91.
- Singhal S, Muir DA, Ratcliffe DA, et al. Respiratory viruses in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:981-4.
- Roghmann M, Ball K, Erdman D, Lovchik J, Anderson LJ, Edelman R. Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:1085-8.
- van Kraaij MG, van Elden LJ, van Loon AM, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis* 2005; 40:662-9.
- Martino R, Ramila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1-8.
- Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:479-84.
- National Health System, United Kingdom. Can oseltamivir be used in patients with renal impairment or on renal replacement therapies? 2001. Accesible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Medicines-Q--A/Can-oseltamivir-be-used-in-patients-with-renal-impairment-or-on-renal-replacement-therapies/>
- Karie S, Launay-Vacher V et al. Pharmacokinetics and dosage adjustment of oseltamivir and zanamivir in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3606-8
- Robson R, Buttimore A et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2556-2562

-Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 1003-32

-Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep 2009; 58(RR-8): 1-52

-Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, Macfarlane KF, Shu B, Olsen SJ; the Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374: 451-8

- Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Tests. Centers for Disease Control and Prevention. Accesible en : www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm

- Interim Guidance on Specimen Collection, Processing, and Testing for Patients with Suspected Novel Influenza A (H1N1) with Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection. Accesible en : www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm

COMISIÓN DONACIÓN Y TRASPLANTE EN RELACIÓN A LA GRIPE A

Grupo de Estudio de Infección en Pacientes Trasplantados (GESITRA)
Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)
Sociedad Española de Nefrología (SEN)
Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)
Sociedad Española de Cardiología (SECA)
Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)
Grupo Español de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (GETH)
Coordinaciones Autonómicas de Trasplantes
Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Política Social
Organización Nacional de Trasplantes (ONT)