

ARTÍCULO ESPECIAL

Influenza

Influenza

Fortino Solórzano-Santos, Ma. Guadalupe Miranda-Novales

Resumen

La influenza es una infección viral aguda de las vías respiratorias, altamente contagiosa. Es causada por el virus de la influenza A, B y C. Puede afectar a todos los grupos etarios durante epidemias, aunque tiene mayor morbilidad en los extremos de la vida. La enfermedad frecuentemente requiere de atención médica y hospitalización, contribuyendo sustancialmente a pérdidas económicas, exceso en el número de días/cama-hospital y muertes. Considerando la epidemia reciente en México del virus de la influenza humana H1N1, y la presencia de brotes epidémicos estacionales, se presenta esta actualización, haciendo énfasis en los aspectos de prevención y tratamiento.

Palabras clave. Influenza; prevención; vacuna de influenza; virus de influenza H1N1.

Summary

Influenza is a highly contagious acute viral infection of the respiratory tract. It is caused by influenza A, B and C virus. Infection occurs at all ages, but during epidemics the morbidity is higher at extremes of life. Sick patients demand medical care and hospitalization, consuming limited resources, increasing length of hospital-days and eventually death. Recently, in Mexico a novel influenza A virus (H1N1) caused an epidemic. With the new virus surveillance, infections due also to seasonal virus were documented. This update highlights recommendations for prevention and treatment of influenza.

Key words. Influenza; prevention; influenza vaccine; H1N1 influenza A virus.

www.medigraphic.com

Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 11-06-2009.

Fecha de aprobación: 19-06-2009.

La influenza es una infección viral aguda de las vías respiratorias, altamente contagiosa, que puede afectar la mucosa nasal, la faríngea, bronquios y en ocasiones hasta los alvéolos pulmonares. Esta infección puede tener un comportamiento endémico, epidémico o de una pandemia. Los síntomas son parecidos al los del catarro común o resfriado; sin embargo, son más graves y su inicio es generalmente abrupto. En ocasiones se utiliza en forma equivocada el término de gripe como sinónimo, cuando en realidad se trata de casos de catarro común o rinofaringitis. La gripe es causada por el virus de la influenza (virus de influenza A, B y C), el catarro común es causado por múltiples virus respiratorios (rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus parainfluenza, entre otros). El cuadro clínico de la influenza puede variar, observándose desde un cuadro febril agudo leve hasta una infección pulmonar y, en ocasiones, asociarse a complicaciones graves.

El nombre asignado a esta enfermedad se originó en Italia en el siglo XV por una epidemia de enfermedad respiratoria, que en aquel entonces se atribuyó a la *influenza* de la posición de las estrellas. En el mes de abril del 2009 se produjo una epidemia por una nueva variante del virus de influenza A humana H1N1, inicialmente en la Ciudad de México y posteriormente en todos los estados del país, motivo por el que se incluyen en este artículo los aspectos más importantes de esta enfermedad.

Etiología

Los virus asociados a la influenza humana son miembros de la familia *Orthomyxoviridae*, tienen una morfología helicoidal y su genoma está constituido por una cadena segmentada de ARN, los virus influenza A y B causan infecciones respiratorias en humanos y animales, el virus A es causa de pandemias. El virus de influenza C afecta en forma moderada a los niños y en forma ocasional a los adultos. Estos virus se distinguen por variaciones antigénicas en dos proteínas estructurales

(la nucleoproteína y la proteína de la matriz). El ARN está asociado a la nucleoproteína y tres proteínas de la polimerasa viral (PBI, PB2 y PA). Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a dos antígenos de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). La hemaglutinina es considerada el antígeno mayor para la cual está dirigida la producción de anticuerpos neutralizantes y cuya función es la adhesión del virus mediante residuos de ácido siálico en la superficie del epitelio respiratorio humano. La expresión de la neuraminidasa es menos abundante en la superficie viral y su papel es facilitar la liberación de viriones de células infectadas del hospedero. La cubierta del virus de la influenza A contiene proteínas de la matriz (M1) y transmembranales (M2). La proteína M1 confiere rigidez a la capa bilipídica del virus, mientras que la proteína M2 es un canal iónico dependiente de pH. Para la clasificación de este virus se utiliza el siguiente orden en la nomenclatura: el tipo, el lugar en donde fue aislado, el año de aislamiento, el número de identificación del laboratorio y, en los aislamientos del virus de la influenza A, el subtipo H-N (por ejemplo: A/Moscow/10/99 [H3N2]). Estudios de epidemiología molecular de los virus de la influenza han demostrado que los subtipos H1N1, H1N2, y H3N2 son los que han circulado en los últimos años. Las aves constituyen un reservorio potencial de intercambio genético para los virus de la influenza, lo que representa un riesgo latente de pandemias. Los virus de la influenza A también infectan a pollos, cerdos, caballos y ocasionalmente a mamíferos marinos.¹

Epidemiología

La influenza puede afectar a todos los grupos etarios durante epidemias; sin embargo, la mayoría de los casos de la influenza durante la época estacional de la enfermedad en los meses de invierno en el hemisferio occidental ocurren en los extremos de la vida. La enfermedad frecuentemente requiere de atención médica y hospitalización, contribuyendo sustancialmente a pérdidas económicas, exceso en

el número de hospitalizaciones y muertes.² La primera pandemia que coincide con las características de la influenza se registró en el año 1580. Posteriormente, por lo menos cuatro pandemias han afectado a la humanidad en el siglo XIX y tres en el siglo XX. La pandemia de influenza española ocurrida entre los años 1918-1919 causó aproximadamente 21 millones de muertes mundialmente, el doble que las ocurridas en los campos de batalla por la Primera Guerra Mundial.³ Nuevas variantes de los virus de influenza resultan por cambios antigénicos debido a mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación del virus. En los virus de la influenza B estos cambios o mutaciones aparecen a una tasa menor que la influenza A. El virus de la influenza A se caracteriza por causar enfermedad moderada a grave; tiende a afectar a todos los grupos etarios y tiene la característica de afectar tanto a aves como a cerdos. El virus B de la influenza causa cuadros clínicos menos graves que el tipo A y tradicionalmente produce infección y enfermedad durante la infancia. La capacidad del virus de la influenza A y B de sufrir cambios antigénicos graduales en sus dos antígenos de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa, complica la vacunación contra esta enfermedad. El tipo de variaciones antigénicas menores o deslizamientos antigénicos (*antigenic drift*) resulta de la acumulación de mutaciones puntuales de los genes que transcriben para estas proteínas. La presencia de inmunidad en las poblaciones a los antígenos de superficie reduce el riesgo de infección y en el caso de que se establezca la infección, disminuye la severidad de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos contra un determinado tipo o subtipo del virus de la influenza ofrecen protección limitada o nula protección contra otro tipo o subtipo. Ésta es también la razón para la incorporación de tres cepas diferentes en la vacuna correspondiente a cada período de actividad de influenza.⁴ El proceso dinámico de variaciones antigénicas asegura la renovación constante de hospederos susceptibles en las poblaciones y constituye también la base virológica para las epidemias.

Las epidemias de influenza son responsables de 36 000 a 50 000 muertes por año en países como Estados Unidos de Norteamérica (EUA) en los últimos años, afecta a todos los grupos etarios, pero principalmente a niños menores de dos años y adultos mayores de 65 años. Cuando existen variaciones genéticas mayores (*antigenic shifts*) se presentan las pandemias con incremento en las tasas de infección y muerte por complicaciones relacionadas a la influenza.⁵ Estimaciones actuales del impacto de una pandemia en la población civil en EUA asumen que provocaría aproximadamente 89 000 a 207 000 muertes, 314 000 a 734 000 hospitalizaciones, 18 a 42 millones de visitas médicas, y de 20 a 47 millones de casos. Los planes de respuesta para contener una pandemia de influenza abarcan cinco áreas prioritarias: vigilancia epidemiológica, capacidad diagnóstica de laboratorio, manejo médico de los casos, reserva y distribución de vacuna y comunicación social. El impacto económico que se ha estimado preliminarmente en EUA por una pandemia de influenza sería de 71 a 150 mil millones de dólares.⁶

Contrario a lo que se piensa comúnmente, los virus de influenza circulan en México de igual forma que lo hacen en otros países del hemisferio norte. En un estudio realizado en México en el año de 1998, el INDRE (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos/Secretaría de Salud), de 1 017 muestras clínicas de personas con diagnóstico clínico de influenza, reportó más de 100 muestras positivas para influenza, identificándose los virus A/Sydney/05/97-like y B/Beijing/184/93-like, virus que estuvieron incluidos en la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la elaboración de la vacuna en el hemisferio norte durante el año en que se realizó dicho estudio. En México, la neumonía e influenza representan una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. En 1999, la Dirección General de Epidemiología colocó a estas dos entidades nosológicas como la novena causa de muerte en la población general, con 17 519 defunciones. Sin embargo, en adultos mayores de 65

años de edad, la neumonía e influenza se reportan como la séptima causa de mortalidad. Los virus de influenza se diseminan de persona a persona, principalmente a través de los actos de toser o estornudar de personas infectadas o enfermas. La influenza ocurre predominantemente durante los meses del invierno y hasta principio de la primavera; sin embargo, puede ocurrir en cualquier época del año.⁷

En el mes de abril del 2009 se reconoció que en México circuló una nueva variante del virus de la influenza A. El análisis genómico de esta cepa del virus (influenza A humana H1N1 2009) indica que está estrechamente relacionado a un virus común de influenza porcina aislado en Norte América, Europa y Asia. Los segmentos que codifican para el complejo de la polimerasa, hemaglutinina, proteína matriz, y no estructurales, muestran alta similitud con el virus porcino H1N2 de Norte América aislado a fines de los años noventa. Otros subtipos descienden de un triple “re-arreglo genético” (*triple-reassortant*) del virus H3N2, que se han diseminado alrededor del mundo e infectado a humanos. Los segmentos que codifican para neuraminidasa y proteínas de la matriz del nuevo virus humano están distantemente relacionados con los virus porcinos aislados en Europa a inicio de los años noventa. A nivel mundial existe un esfuerzo por secuenciar e informar las secuencias del virus influenza. A la fecha hay 46 000 secuencias en el *Virus Resource of the National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/FLU.html). Hasta mayo 25 del 2009, la base incluía secuencias de más de 220 cepas del virus influenza A (H1N1) de diferentes lugares del mundo. El virus actual es una combinación de dos virus clásicos de influenza porcina, un virus aviar y un virus humano (Fig. 1).⁸

En la temporada de influenza 2008-2009, hasta el 4 de abril, la OMS y el Sistema Nacional de Vigilancia de virus respiratorios y entéricos de EUA (NREVSS), analizaron 173 397 muestras respiratorias para virus influenza, de las cuales

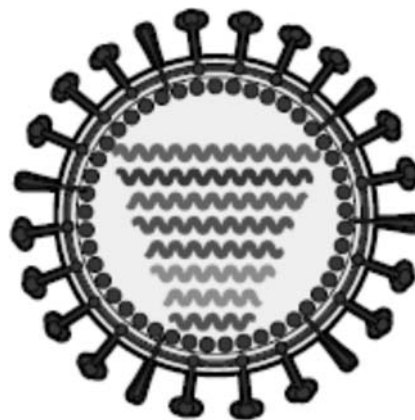


Figura 1. Virus de la influenza humana A H1N1.

24 793 (14.3%) fueron positivas. De ellas, 16 686 (67.3%) fueron positivas para influenza A, y 8 107 (32.7%) para influenza B. De los virus A, 6 049 (89.8%) fueron H1N1, y 686 (10.2%) H3N2. En ese país se reportan 36 000 muertes y 200 000 hospitalizaciones atribuidas al virus de influenza; sin embargo, ya que no se les realiza a todos los pacientes la prueba, se estima que estos números pueden incrementar a 50 000 muertes y 400 000 hospitalizados.⁹ Durante la temporada 2008-2009 se registró un caso de influenza por virus porcino en febrero 28, en un paciente que tuvo el antecedente de contacto con cerdos. Otros dos casos se presentaron en Texas y Dakota del Sur. En abril 17 del 2009, el Centro para el control de Enfermedades (CDC) en Atlanta informó de dos casos de enfermedad febril aguda respiratoria por virus influenza A H1N1, los cuales se presentaron en niños en el sur de California, sin relación epidemiológica (contacto con cerdos, ni viajes a México).¹⁰ Las investigaciones epidemiológicas del origen del virus apuntan al brote de infección respiratoria en la comunidad La Gloria, de Perote, Veracruz, que se presentó en el mes de febrero de 2009.¹¹ Este brote afectó a 591 individuos de una población de 2 243. Ninguno presentó enfermedad grave. Desde el 16 de abril se informó sobre la alerta epidemiológica, debido a un incremento en el número de hospitalizaciones de pacientes con probable influenza, que hasta

ese momento se suponía era causada por el virus A estacional. El 23 de abril, el Gobierno de México declaró la suspensión de actividades educativas en el Distrito Federal y el Estado de México, las entidades con el mayor número de casos. El 29 de abril de 2009 la OMS declaró la alerta fase 5 debido a la diseminación del virus a otros países.¹² En el reporte internacional, al 3 de junio de 2009 se informa por la OMS la confirmación de 19 273 casos de influenza A humana H1N1 2009 en 66 países, incluyendo 117 defunciones en 62 países. En México, al 2 de junio se registraron 5 563 casos confirmados y 103 defunciones; 73.8% de las defunciones se presentaron en individuos de 20 a 54 años de edad, y 52.4% eran del género femenino.^{13,14} En EUA se reportaron 17 defunciones en 11 054 casos confirmados y probables. Los principales síntomas en los pacientes que han fallecido son fiebre, tos, disnea, ataque al estado general y dificultad respiratoria. La tendencia de los casos en México indica que la actividad del virus nuevo está disminuyendo. Los datos de las muestras procesadas en el laboratorio indican que se presentó un pico al final de abril, y que ahora los casos se confirman en un tiempo promedio de dos días.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación es de 1 a 4 días (promedio de dos días). Los adultos pueden ser infectantes un día antes de que los síntomas inicien hasta aproximadamente 3-5 días después. Los niños pueden ser infectantes por 10 días o más. Las personas con estados de inmunosupresión pueden excretar los virus por períodos más prolongados. El papel de las personas infectadas asintomáticas no se ha definido con precisión, pero parece ser que la transmisibilidad es mucho menor.¹⁵ La influenza se caracteriza por el inicio agudo de síntomas y signos respiratorios que incluyen: fiebre, tos seca, coriza, cefalea, odinofagia, ardor faríngeo, mialgias, artralgias, y ataque importante al estado general (postración H3N2) (Cuadro 1). Estos síntomas ocurren en 50 a 70% de las infecciones por influenza, tanto estacional como por el virus de influenza humana H1N1 2009. Otros síntomas menos comunes son: fotofobia, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. La duración de la enfermedad sin complicaciones habitualmente es de una semana, aunque la tos y debilidad pueden persistir por más de 14 días. En el examen físico se puede encontrar, fiebre, taquicardia, inyección conjuntival e hiperemia faríngea. La gravedad del

Cuadro 1. Síntomas que se presentan con mayor frecuencia en resfriado común e influenza A humana (estacional y H1N1 2009)

Síntomas	Resfriado común	Influenza estacional	Influenza A humana H1N1 2009
Fiebre	Gradual < 38.5 °C	Abrupto 39-40 °C	Abrupto 38.5-40 °C
Tos/dolor de garganta	Escasa/leve-moderado	Tos seca/moderado	Tos seca/moderado
Fatiga	Leve-moderada	Postración	Postración
Cefalea	Leve-moderada	Intensa	Intensa
Mialgias	Leves a moderadas	Moderadas a severas	Moderadas a severas
Complicaciones	Otitis media, sinusitis, exacerbaciones asma y bronquitis crónica	Neumonía, sinusitis, bronquitis, exacerbaciones de enfermedades crónicas pulmonares	Neumonía intersticial, neumonía de focos múltiples, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (pulmón de choque)
Prevención	Medidas higiénicas	Medidas higiénicas Vacuna, antivirales para pacientes de alto riesgo	Medidas higiénicas Inhibidores de neuraminidasa para pacientes con alto riesgo de complicaciones

cuadro depende de las condiciones subyacentes del paciente que lo ponen en mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones, principalmente neumonía bacteriana.¹⁶ En particular, en los pacientes con infección por el virus A H1N1, se presentaron durante la epidemia cuadros graves de neumonía intersticial y progresión a pulmón de choque.

Para la infección por el virus influenza A humana H1N1 2009, se establecieron definiciones epidemiológicas para la confirmación de los casos: los confirmados son aquellos que tienen síntomas y signos arriba mencionados y una prueba confirmatoria positiva que consiste en reacción de polimerasa en cadena en transcripción reversa (RT-PCR) en tiempo real o cultivo viral (ver diagnóstico). Un caso probable es una persona sintomática que es positiva para influenza A por prueba rápida, pero negativa para H1 y H3 por RT-PCR.¹⁷

Una persona sospechosa es aquella que no cumple con la definición de probable o confirmado, no tiene prueba negativa para el virus nuevo, y:

- Es un individuo previamente sano, menor de 65 años de edad, hospitalizado por infección respiratoria baja.
- Vive en un lugar o estado donde no hay casos confirmados pero viajó recientemente a donde existe uno o más casos probables o confirmados.
- Tuvo contacto en los siete días previos con un caso confirmado o probable.

Complicaciones de la influenza

Las poblaciones con factores de riesgo para desarrollar complicaciones están bien caracterizadas y son las siguientes:

- Niños menores de cinco años, en particular menores de dos años de edad.

- Adultos mayores de 65 años.
- Pacientes con enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas (incluyendo anemia de células falciformes), neuromusculares, y trastornos metabólicos (incluyendo diabetes mellitus).
- Inmunosupresión (primaria o secundaria, por citotóxicos e infección por virus de inmunodeficiencia humana [VIH]).
- Embarazadas.
- Menores de 19 años de edad con ingesta de salicilatos en forma prolongada.

En todos ellos, la infección por el virus de la influenza puede producir neumonía primaria por influenza o neumonía bacteriana secundaria. La etiología más frecuente de la neumonía bacteriana es: *Streptococcus pneumoniae* en 48% de los casos, *Staphylococcus aureus* en 19%, y *Haemophilus influenzae* no tipificable en 11%. Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen: sinusitis bacteriana, bronquitis, traqueobronquitis y otitis media. En niños se ha asociado a otras manifestaciones clínicas como son: convulsiones febriles, encefalopatía por el virus o encefalopatía asociada a la utilización de salicilatos (síndrome de Reye), miositis, rabdomiólisis, miocarditis y pericarditis. En pocos casos se informa de complicaciones en sistema nervioso central como mielitis transversa y polirradiculoneuritis.¹⁸

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros agentes que afectan el tracto respiratorio como son: virus sincitial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Metapneumovirus*, y coronavirus (SARS).

El diagnóstico es inicialmente clínico, los datos que más orientan son la fiebre elevada de inicio abrupto, gran ataque al estado general, cefalea,

mialgias y calosfríos. No obstante, la sensibilidad y el valor predictivo de estos criterios diagnósticos pueden variar dependiendo del grado de circulación de otros patógenos respiratorios y del grado de actividad de la influenza.

Existen seis diferentes tipos de pruebas de diagnóstico rápido que detectan antígeno del virus, los cuales tienen una sensibilidad que varía de 40 a 100% y una especificidad de 52 a 100%, cuando se comparan con cultivo viral o RT-PCR. Los valores para la detección del nuevo virus A H1N1 aún no se establecen. Idealmente, la muestra de exudado faríngeo, nasofaríngeo, lavado nasal, aspirado bronquial o traqueal debe tomarse en los primeros tres días del inicio de los síntomas. El cultivo viral es el estándar de oro, además permite que el virus sea tipificado y caracterizado antigénicamente. Los medios de cultivo utilizados son huevos embrionados de gallina o el cultivo de riñón canino de Madin-Darby, el riñón de chimpancé y otros. También se puede realizar el diagnóstico por determinaciones serológicas al mostrar un incremento de cuatro veces en la titulación de anticuerpos contra influenza en una segunda muestra. El suero en la fase de convalecencia debe obtenerse entre los días 10 a 21 del inicio del cuadro. Las técnicas serológicas más frecuentemente empleadas son las de neutralización y la inhibición por hemaglutinación.¹⁹

Durante la epidemia de influenza A humana H1N1 2009, la interpretación de las pruebas rápidas fue la siguiente:¹⁷

Resultado positivo para influenza A: el paciente puede tener infección por el nuevo virus H1N1, puede tener influenza estacional o puede ser un falso positivo.

Resultado positivo para influenza B: El paciente puede tener influenza B. Es muy poco probable que tenga infección por el nuevo virus H1N1, pero un resultado negativo no excluye el diagnóstico.

La prueba confirmatoria durante la pandemia fue RT-PCR en tiempo real, el nuevo virus influen-

za A (H1N1) es positivo para influenza A, pero negativo para H1 y H3 por RT-PCR.

Prevención

La vacunación anual de personas en grupos de alto riesgo de desarrollar complicaciones y sus contactos, representa la principal estrategia. Las vacunas de mayor uso son producidas de virus crecidos en huevos embrionados inactivados con formaldehído o propiolactona, pueden producirse de virus completos tratados con detergentes o de antígenos de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa) purificados. Son más recomendadas las que contienen antígenos purificados, ya que dan menos reacciones alérgicas. Habitualmente contienen los tres tipos virales recomendados por la OMS. Diversos estudios han demostrado una eficacia de 80% en niños y de 77% en adultos. Se han elaborado otros tipos de vacunas como la de subunidades de influenza con adyuvante MF59, que se usa en algunos países europeos. Se han evaluado vacunas que contienen virosomas (liposomas conteniendo proteínas de superficie viral), vacunas de cultivos celulares (MDCK, Vero), vacunas intranasales, utilizando diversos adyuvantes; ninguna tiene un uso generalizado.

Las vacunas contra la influenza son recomendadas en las siguientes poblaciones:²⁰

Grupos de alto riesgo en México

a) Vacunación a personas que pueden transmitir influenza a personas en grupos que están propensos a desarrollar complicaciones:

- 1) Vacunación a personal de salud. Incluye todo el personal médico, de enfermería y paramédico.
- 2) Vacunación a personal que labora en asilos de ancianos y casas de estancia.
- 3) Vacunación a personas que viven en contacto intradomiciliario con personas que tienen alto riesgo de desarrollar com-

plicaciones (niños que viven con un adulto con asma).

b) Vacunación de mujeres con embarazo de alto riesgo: específicamente aquellas en el segundo y tercer trimestre del embarazo por tener el mayor riesgo de complicaciones. Este riesgo se documentó durante las pandemias de 1918-1919 y 1957-1958, al encontrarse que 50% de las mujeres embarazadas fallecieron.

c) Vacunación de personas mayores de 65 años de edad. Este grupo presenta el mayor riesgo de hospitalización y muerte asociado a complicaciones por influenza.

d) Vacunación de personas de entre 50 a 64 años. En este grupo se concentra la mayor prevalencia de personas con condiciones de alto riesgo (enfermedades crónico-degenerativas).

e) Vacunación de pacientes de cualquier edad con padecimientos crónicos. Estos padecimientos incluyen: enfermedades pulmonares (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca). Así como aquellos con enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal) y en pacientes inmunodeprimidos (VIH positivos o trasplantados).

f) Vacunación de niños de 6 a 36 meses de edad. Se ha demostrado que en esta población existe un riesgo aumentado de hospitalización por complicaciones asociadas a la influenza. Aunque el riesgo en niños menores de seis meses es aún mayor, la vacuna trivalente no está aprobada para su uso en este grupo.

g) Viajeros. Se recomienda en aquellos viajeros que no fueron vacunados en el año precedente si planean viajar a los trópicos, o al hemisferio sur durante los meses de abril a septiembre.

En este momento no hay una vacuna contra el nuevo virus H1N1.

Medidas generales

Las medidas no farmacológicas que se recomiendan para ayudar a prevenir la propagación de enfermedades respiratorias como la influenza son:

- Cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar. Tirar el pañuelo desechable a la basura después de usarlo.
- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón, especialmente después de toser o estornudar. Puede utilizarse alcohol-gel.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz o la boca.
- Evitar el contacto cercano con personas enfermas.
- Al enfermarse, debe permanecer en casa por siete días a partir del comienzo de los síntomas o hasta que hayan pasado 24 horas desde que desaparecieron. Ésto disminuye la posibilidad de infectar a otras personas y propagar más el virus.
- Se deben seguir las recomendaciones de la Secretaría de Salud con relación al cierre de escuelas, evitar frecuentar sitios con multitudes y tomar medidas de distanciamiento social.
- Procure tener en casa lo necesario en caso de enfermarse: desinfectantes a base de alcohol, pañuelos desechables y otros artículos similares que puedan ser útiles para evitar tener que salir a comprarlos.
- Si la enfermedad es grave o es un individuo con alto riesgo de complicaciones por la influenza, busque atención médica.

Uso de cubrebocas, mascarillas rígidas y mascarillas N95-N99²¹ (Cuadro 2)

La efectividad de los cubrebocas y mascarillas para prevenir la transmisión del virus de influenza A estacional o el nuevo H1N1 no se conoce. Es posible que el beneficio sea mayor si se utiliza correctamente (no sólo sobre la boca). El uso de cubrebo-

Cuadro 2. Recomendaciones para el uso de cubrebocas y mascarillas de acuerdo al lugar y situación

Lugar	Personas que no tienen riesgo de enfermedad severa	Personas en riesgo incrementado para complicaciones por virus influenza
Comunidad		
No hay virus nuevo H1N1 circulante	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas
Virus nuevo H1N1 circulante: no hay alta concentración de personas	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas
Virus nuevo H1N1 circulante: alta concentración de personas	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas	Evitar ir a esos lugares, si es necesario, considerar uso de cubreboca o mascarilla
Casa		
Cuidador de una persona con enfermedad respiratoria similar a influenza	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas	Evitar ser el cuidador, si no es posible, utilizar cubreboca o mascarilla
Otras personas en casa	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas
En el trabajo (no unidad médica)		
No hay virus nuevo H1N1 circulante	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas	No se recomienda usar cubrebocas ni mascarillas
Hay virus nuevo H1N1 circulante	Pueden ser utilizadas en ciertas circunstancias, pero en general no se recomiendan	Pueden ser utilizadas en ciertas circunstancias, pero en general no se recomiendan
Trabajadores de unidades médicas		
Personal al cuidado de personas enfermas, confirmadas o sospechosas con infección por el virus H1N1	Mascarilla N95/N99	Considerar asignarle otras actividades, si no es posible, utilizar mascarilla N95

cas y mascarillas N95 en general no se recomienda para trabajadores que no realicen sus actividades en unidades médicas. Si se incurren en actividades específicas que involucren contacto con personas enfermas (por ej. acompañar a un enfermo, cuidar de él), se recomienda lo siguiente:

- Mantenerse a una distancia de 1.8 metros si es posible.
- Reducir la interacción al menor tiempo posible.
- La persona enferma debe utilizar un cubreboca o mascarilla si está disponible, y adherirse a las medidas higiénicas.
- Los trabajadores con enfermedades de alto riesgo para sufrir complicaciones deben reasignarse a otras actividades para evitar el contacto con enfermos.

Existen diferentes tipos de cubrebocas y mascarillas. Los cubrebocas sencillos son los que se pueden utilizar por la mayoría de las personas en lugares con elevada concentración de personas (como en la epidemia por el virus influenza A humana H1N1 2009).

Las mascarillas rígidas las puede emplear el personal paramédico y auxiliar que trabaja en unidades médicas, las mascarillas de alta eficiencia N95 ó N99 el personal que tiene contacto directo con el paciente, sobre todo al realizar procedimientos que generan aerosoles (aspiración de secreciones, intubación endotraqueal) (Fig. 2). El uso de estas mascarillas requieren que se adapten al tamaño de la cara del individuo y que las utilice apropiadamente. Las mascarillas rígidas pueden utilizarse si no se cuenta con las mascarillas de alta eficiencia, aunque pueden ser menos efectivas. Las mas-

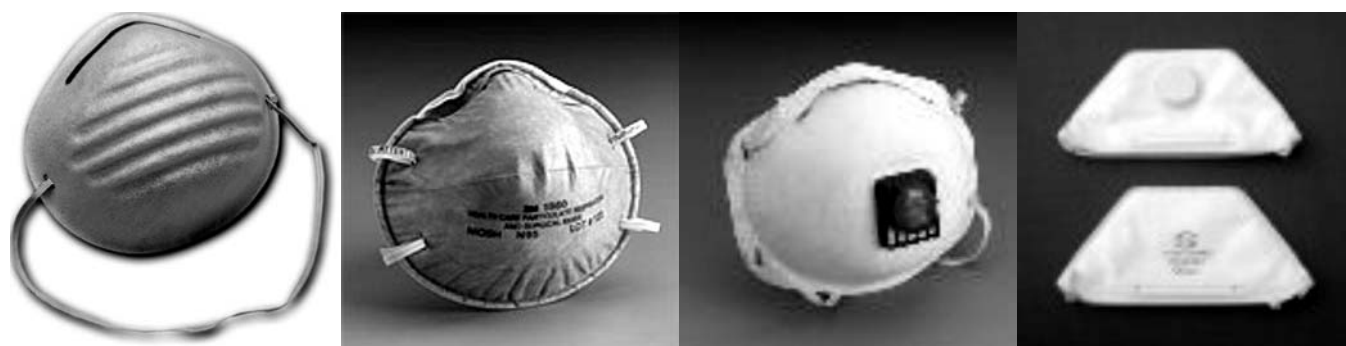


Figura 2. Mascarilla quirúrgica rígida, mascarillas N95 con y sin válvula, y mascarillas N99.

carillas N95 no se recomiendan para niños o personas con bigote y barba.

También se recomienda el uso de cubrebocas para los pacientes que se encuentren en tránsito de su hogar a la unidad médica, dentro de la misma a otros servicios (por ejemplo, radiología, laboratorio), y las madres que dan lactancia a su hijo(a).¹⁷

Tratamiento

Cuando un individuo manifiesta síntomas compatibles con influenza, se debe recomendar que permanezca en casa, en reposo para mejorar los síntomas y evitar contagio a otras personas. Como en la mayoría de las infecciones virales, en los casos de influenza no complicados y de curso leve a moderado, deberán utilizarse medidas generales como: ofrecer líquidos abundantes, aumentar el consumo de frutas con mayor contenido de vitamina A y C. No se recomienda suspender la lactancia materna si la madre enferma. Deben evitarse los lugares concurridos, así como cambios bruscos de temperatura, tabaquismo y exposición a contaminantes dentro de la casa. El control de la fiebre es mejor realizarlo por medios físicos, evitando en los niños el uso de salicilatos (por la asociación con el síndrome de Reye). Cuando el estado clínico del paciente lo requiera, se podrán administrar paracetamol o antiinflamatorios no esteroides con efecto antipirético (ibuprofeno). No se recomienda utilizar antibióticos profilác-

Cuadro 3. Datos de alarma en influenza

Datos de alarma para manejo hospitalario

- Fiebre de 39 °C
- Dificultad para respirar
- Taquipnea
- Rechazo a la vía oral
- Diarrea o vómito persistentes
- Convulsiones
- Trastornos del estado de conciencia
- Deterioro agudo de la función cardíaca
- Agravamiento de enfermedad crónica

tics para prevenir neumonías secundarias; éstos se utilizarán si existe sospecha o se tiene confirmada una infección bacteriana agregada. Es importante hacer hincapié en los datos de alarma que sugieren el agravamiento y necesidad de manejo hospitalario (Cuadro 3). En la edad pediátrica los síntomas incluyen: fiebre persistente, tos productiva con expectoración, dificultad para respirar, rechazo al alimento, hipotonía o convulsiones. Los datos deberán ser explicados con detalle a los pacientes y familiares para que se busque atención médica en forma oportuna al detectar alguno de los síntomas.

Existen dos grandes grupos de fármacos antivirales que han sido utilizados en el tratamiento y profilaxis de infecciones por virus de la influenza: los derivados de amantadino (amantadina y rimantidina) y los inhibidores de la enzima neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Los cuatro medicamentos tienen utilidad clínica al reducir la

duración de los síntomas cuando son empleados en las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad. También pueden ser efectivos en la quimioprofilaxis.

Derivados del amantadino

La amantadina y la rimantadina inhiben la replicación de los virus de influenza A, pero no los de influenza B, se administran por vía oral y se utilizan para el tratamiento o quimioprofilaxis. Cuando se administran dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, estos medicamentos disminuyen la excreción viral y reducen en promedio un día la duración de la enfermedad. El tratamiento se recomienda por cinco días y cuando se utilizan para quimioprofilaxis, son efectivos en 70-90%. La eficacia y efectividad de la amantadina y rimantidina para prevenir las complicaciones de la influenza son hasta el momento desconocidas. No existen ensayos clínicos controlados de alta calidad que permitan demostrar la efectividad de la amantadina en el tratamiento de la influenza. Tienen algunos efectos adversos como insomnio, alucinaciones, fosfenos, acufenos, cefalea, que son más frecuentes en la gente de la tercera edad. La rimantidina tiene menos efectos adversos en el sistema nervioso central. No se recomienda la utilización de amantadina o rimantidina durante el embarazo por considerarse teratógenas. Se ha descrito resistencia viral a los dos medicamentos; para amantadina se detectó resistencia desde 1965. En especial las cepas del virus influenza A H1N1 que han circulado en 2009 son resistentes a amantadina y rimantadina.

Se recomienda el uso profiláctico de la amantadina y rimantadina para contactos o convivientes en las siguientes situaciones durante una epidemia por cepas sensibles:

- Como complemento de la vacunación tardía de personas en alto riesgo, durante las dos semanas que requieren para desarrollar anticuerpos.

- En personas no vacunadas contra influenza, para disminuir la transmisión de la infección.
- Personas inmunocomprometidas que pueden tener pobre respuesta de anticuerpos a la vacuna.
- Para personas con riesgo elevado y en quienes está contraindicada la vacuna de influenza.

Ambas son efectivas en 70 a 90% en prevenir la enfermedad. Las dosis se señalan en el cuadro 4.²²⁻²⁷

Inhibidores de la neuraminidasa

Los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir) tienen actividad contra influenza A y B, bloqueando el sitio activo de la neuraminidasa. Su uso en las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad, disminuyen la excreción del virus y reducen la duración de los síntomas de la influenza por 36 horas. En ensayos clínicos se ha encontrado que el oseltamivir disminuye las complicaciones de las vías respiratorias bajas (neumonía y bronquitis), disminuye uso de antibióticos y el riesgo de hospitalización. Estos resultados fueron observados tanto en adolescentes y adultos sanos como en aquellos individuos en grupos de alto riesgo. No hay estudios concluyentes sobre el impacto de estos medicamentos en la mortalidad asociada a influenza. Un estudio de meta-análisis sobre profilaxis en brotes estacionales en adultos sanos no vacunados demostró que el oseltamivir ofrece una protección de 74%.

Los efectos adversos de los inhibidores de la neuraminidasa son náusea y vómito; con zanamivir, además, mareos, diarrea y tos. Se han descrito pocos efectos adversos en el sistema nervioso central. Aún cuando existe información limitada en relación al uso de los inhibidores de la neuraminidasa en mujeres embarazadas, se recomienda su uso cuando el beneficio es mayor al riesgo; después del primer trimestre de gestación parece haber un riesgo bajo. A partir de su uso se ha obser-

Cuadro 4. Dosis recomendadas de los antivirales para el tratamiento o quimioprofilaxis contra influenza de acuerdo a grupos etarios

Antiviral	Edad (en años)				
	1-6	7-9	10-12	13-64	> 65
<i>Amantadina</i>					
Tratamiento influenza A	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	100 mg al día
Profilaxis influenza A	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	100 mg al día
<i>Rimantidina</i>					
Tratamiento influenza A	NA	NA	NA	100 mg dos veces al día	100 mg al día
Profilaxis influenza A	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	100 mg al día
<i>Zanamivir</i>					
Tratamiento influenza A y B	NA	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día
<i>Oseltamivir</i>					
Tratamiento* influenza A y B		< 15 kg 30 mg dos veces al día > 15 a 23 kg 45 mg dos veces por día >23 a 40 kg 60 mg dos veces al día > 40 kg 75 mg dos veces al día		75 mg dos veces al día	75 mg dos veces al día
Profilaxis** influenza A y B		< 15 kg 30 mg una vez al día > 15 a 23 kg 45 mg una vez al día > 23 a 40 kg 60 mg una vez al día > 40 kg 75 mg una vez al día		75 mg al día	75 mg al día

NA: no aplica; *Por cinco días; **Por 10 días. Se recomienda reducir la dosis a 100 mg por día para personas con disfunción hepática o aquellos con depuración de creatinina menor a 10 mL/min (con amantadina y rimantadina)

vado un incremento de la resistencia viral de 1% hasta 5% en la última época estacional.²⁸⁻³⁰ Las dosis se describen en el cuadro 4.

Medicamentos no antivirales

Hallazgos clínicos y de laboratorio en los brotes epidémicos de influenza A humana H1N1 2009 e influenza estacional, demuestran que existe un incremento significativo de quimiocinas y citocinas pro-inflamatorias que se han relacionado con la llamada “tormenta de citocinas”, se ha sugerido que el uso de tratamiento inmunomodulador pudiera tener un beneficio, en especial en los brotes

epidémicos, cuando la disponibilidad de antivirales pudiera ser limitado. Estos fármacos pudieran ser utilizados solos o en combinación con antivirales. De los medicamentos no antivirales que han sido evaluados en modelos animales y en experiencias con series de casos en humanos, se incluyen las estatinas, el gemfibrozil y la cloroquina.³¹ Los resultados han sido alentadores y deberán ser evaluados en estudios controlados para darle fuerza a su posible indicación.

Autor de correspondencia: Dr. Fortino Solórzano Santos.
Correo electrónico: solorzanof@terra.com.mx
guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Referencias

1. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999; 354: 1277-82.
2. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1839-41.
3. Forsberg-White L, Pagano M. Transmissibility of the influenza virus in the 1918 pandemic. Available from: PLoS ONE 3(1): e1498. doi:10.1371/journal.pone.0001498.
4. CDC. Update: Influenza activity - United States, 2003-2004 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 52: 1197-202.
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:9-14.
6. Kilbourne ED. Influenza pandemics: can we prepare for the unpredictable? *Viral Immunol*. 2004; 17: 350-7.
7. Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Zárraga-Rosas LA, Tapia-Conyer R. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud Publica Mex*. 2006; 48: 379-84.
8. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan P. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med*. Available from: 10.1056/nejmp0904572.
9. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>
10. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58: 400-2.
11. CDC. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58: 467-70.
12. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Kerkhove M, Hollingsworth TD, et al., and the WHO Pandemic Assessment Collaboration. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. Available from: www.sciencexpress.org/ 11 May 2009/10.1126/science.1176062
13. Dirección General de Epidemiología: Anuarios de Morbilidad. Disponible en: <http://www.dgepi.com.mx>. Acceso: Junio 4, 2009.
14. General Directorate of Epidemiology, Ministry of Health, Mexico; Pan American Health Organization; World Health Organization; Public Health Agency of Canada; Influenza Div., National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC Influenza Emergency Response Team. Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections - Worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(No. 17): 400-2.
15. Patrozou E, Mermel L. Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset? *Public Health Rep*. 2009; 124: 193-6.
16. Bhat N, Wright JG, Broder KR. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2559-67.
17. CDC. H1N1 Flu (Swine Flu). Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>
18. Rothberg RB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med*. 2008; 121: 258-64.
19. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children - Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2009; 48: 1003-32.
20. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008-2009.
21. MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung P, Browne G, et al. Face -mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 233-41.
22. Hayden FG. Antivirals for influenza: Historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res*. 2006; 71: 372-8.
23. Shiraishi K, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis*. 2003; 188: 57-61.
24. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*. 2006; 367: 303-13.
25. CDC. Antiviral agents for influenza: Background information for clinicians. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm>
26. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect*. 2008; 56: 51-7.
27. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, Ichikawa M, Kawakami Ch, Kawaoka Y, et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *CID*. 2008; 47: 339-45.
28. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 2395-402.
29. Escuret V, Frobert E, Buscambert-Duchamp M, Sabatier M, Grog I, Valette M, et al. Detection of human influenza A (H1N1) and B strains with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Clin Virol*. 2008; 41: 25-8.
30. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000; 18: 957-1030.
31. Fedson DS. Confronting an influenza pandemic with inexpensive generic agents: can it be done? *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 571-6.