

Influenza A (H1N1) 2009, epidemiología de la pandemia, valoración clínica y diagnóstico

Víctor Manuel Gutiérrez-Gómez,* María Elena Orenday Aréchiga,** Adriana A Gutiérrez-Gómez***

RESUMEN

Antecedentes: En abril de 2009 se detectaron los primeros casos confirmados del nuevo virus de influenza A (H1N1) de origen porcino. Aquí hacemos un análisis del comportamiento epidemiológico de la pandemia a través de los reportes emitidos. **Métodos:** Se hizo una revisión de los reportes publicados sobre la influenza para determinar el número de casos confirmados por país, el número de defunciones, la distribución por grupo de edad y sexo, tasa de letalidad, descripción del cuadro clínico, patologías asociadas, complicaciones en caso de mortalidad, y revisión de las recomendaciones en relación a medidas preventivas y vacunación. **Resultados:** La OMS informó el 6 de julio de 2009 la existencia de 94,512 casos acumulados confirmados en 134 países, Estados Unidos con 33,902 casos, México con 10,262, Canadá con 7,983. Se reportaron 429 defunciones en 18 países, con una letalidad global del 0.45 por cada 100 enfermos. Los países con mayor número de defunciones eran Estados Unidos con 170 defunciones (letalidad 0.50 por 100 enfermos), México 119 (1.15 por 100), Argentina (2.41 por 100). Se hizo una selección de los reportes de varios países para revisar la distribución por edad, con un total de 39,129 personas como casos confirmados, la distribución por edad fue la siguiente: de 0 a 9 años (28.8%), de 10 a 19 años (29.5%), de 20 a 29 años (15.7%), de 30 a 39 años (9.5%), de 40 a 49 años (7.2%), de 50 a 59 años (4.4%) y de 60 o más años (3.5%). Los signos y síntomas encontrados con mayor frecuencia en reportes de varios países fueron la fiebre (87.8%) y la tos (81.5%), en menor proporción odinofagia (50.4%), rinorrea (22.2%), mialgias (16.9%), ataque al estado general (14.2%), diarrea (13.3%), vómito (11.5%),

ABSTRACT

Antecedents: In April 2009 detected the first confirmed cases of novel influenza virus A (H1N1) of porcine origin. Here we analyze the epidemiological profile of the pandemic through the reports issued. **Methods:** A review of the published reports of influenza to determine the number of confirmed cases by country, the number of deaths, the distribution by age group and sex, CFR, description of clinical features, associated diseases, complications in case of death, and review of recommendations in relation to preventive measures and vaccination. **Results:** The WHO reported on 6 July 2009 the existence of 94,512 cumulative cases confirmed in 134 countries, the United States with cases 33,902, 10,262 Mexico to Canada with 7,983. 429 deaths were reported in 18 countries, with a total mortality of 0.45 per every 100 patients. The countries with the largest number of U.S. deaths were 170 deaths (CFR 0.50 per 100 patients), Mexico 119 (1.15 per 100), Argentina (2.41 per 100). There was a selection of reports from various countries to revise the age distribution, with a total of 39,129 people as confirmed cases, age distribution was as follows: 0 to 9 years (28.8%) of 10 to 19 years (29.5%) of 20 to 29 years (15.7%) of 30 to 39 years (9.5%), 40 to 49 years (7.2%), 50 to 59 years (4.4%) and 60 or more years (3.5%). Signs and symptoms most frequently found in reports from several countries were fever (87.8%) and cough (81.5%), odynophagia a lesser proportion (50.4%), rhinorrhea (22.2%), myalgia (16.9%), assault the general state (14.2%), diarrhea (13.3%), vomiting (11.5%), headache (11%). **Conclusions:** The new influenza virus A (H1N1) has produced the first pandemic of the XXI century. At this time the pandemic is moderately se-

* Subdirección de Investigación, Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM).

** Dirección de Enseñanza e Investigación, IMIEM.

*** Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM).

cefalea (11%). **Conclusiones:** El nuevo virus de la influenza A (H1N1) ha producido la primera pandemia del siglo XXI. En estos momentos la pandemia es moderadamente grave, pues la mayoría de los pacientes sufren una afección que remite espontáneamente y no deja secuelas. No obstante, algunos grupos tienen un riesgo mayor de sufrir un cuadro grave e incluso morir a consecuencia de la influenza. El diagnóstico se debe basar en la clínica, aunque puede apoyarse en las pruebas diagnósticas.

Palabras clave: Gripe pandémica (H1N1) 2009, influenza (H1N1), influenza A, pandemia.

ANTECEDENTES

La influenza se ha presentado desde tiempos antiguos. En los últimos 300 años han ocurrido 10 pandemias de influenza. Durante 1918-1919 el virus A subtipo H1N1, conocida como «Influenza española», causó entre 50 y 100 millones de muertes. La pandemia de 1830 a 1832 fue tan grave como la de 1918-1919, en proporción a la población mundial que existía en cada época. En 1957, el virus A subtipo H2N2, pandemia conocida como «Influenza asiática», ocasionó 2 millones de muertes. En 1968, el virus A subtipo H3N2, «Influenza de Hong Kong», mató un millón de personas. También han ocurrido epidemias notables no clasificadas como pandemias: en 1947, una pseudopandemia con tasas de mortalidad muy bajas; en 1977, una epidemia que fue pandémica en niños, y en 1976, una epidemia abortiva de influenza porcina.¹⁻⁵

El virus de la influenza pertenece a la familia *Orthomixoviridae*. Existen tres tipos de virus de la influenza: A, B y C. El tipo A se relaciona con las pandemias que han golpeado a la humanidad. Este virus infecta una amplia variedad de animales como aves, focas, ballenas, cerdos, caballos y al hombre. El tipo B se relaciona con pequeñas epidemias, generalmente infecta al humano y el tipo C sólo causa cuadros ligeros o es asintomático. Los virus de la influenza miden entre 80 y 120 nm, tienen un genoma de ARN segmentado, es de cadena sencilla y de polaridad negativa. De la envoltura se proyectan tres proteínas transmembranales de superficie, que son codificadas por el virus: proteína matriz M (M1 y M2), una hemaglutinina (H), y una neuraminidasa (N). Las proteínas H y N son glucoproteínas que definen los subtipos virales; actualmente se reconocen 16 subtipos de H y nueve de N. El virus de la influenza tipo A puede presentarse hasta en 144 combinaciones, desde H1N1 hasta H16N9. Los subtipos que más afectan a los humanos son el H1, H2 y H3. El sistema inmune responde principalmente contra las proteínas H y N, ante dicha respuesta se ejerce una fuerte presión de selección sobre el virus, de tal manera que las variaciones genéticas y de recombinación del virus alteran las propiedades antigénicas de ambas glucoproteínas.^{1,6,7}

vere, since most patients have a condition that remits spontaneously and leaves no sequelae. However, some groups have a higher risk of a severe and even dying from the flu. The diagnosis must be based on the clinic but may rely on diagnostic tests.

Key words: Pandemic Flu (H1N1) 2009, influenza (H1N1), influenza A, pandemic.

En 1997 se reportaron los primeros casos de influenza aviar A H5N1 en China y Hong Kong.⁸ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado, desde el 2003 hasta el 1 de julio del 2009, 436 casos confirmados de influenza aviar en 15 países, con 262 defunciones, para una tasa de letalidad del 60%. La tasa de letalidad alcanzó cifras del 75% en el 2008 y del 100% en el 2003.⁹ Las evidencias clínicas, epidemiológicas y de laboratorio sugieren que una pandemia causada por el virus H5N1 podría ocasionar un daño similar a la pandemia de 1918, mucho más que las ocurridas recientemente. Si trasladamos la tasa de muertes asociadas con el virus de la influenza en 1918 a la población actual, podría haber 1.7 millones de muertes en los Estados Unidos y 180 a 360 millones de muertes en todo el mundo.² Con los reportes de la influenza aviar y los antecedentes de las pandemias previas, la Secretaría de Salud desarrolló un plan para enfrentar el impacto de una pandemia de influenza,¹⁰ el cual fue actualizado y utilizado como base para afrontar la actual epidemia del virus A (H1N1) 2009.⁷

Se ha observado que los cerdos son susceptibles tanto a virus de influenza A de origen aviario como de humano. Cuando dos virus, uno de origen aviario y otro de origen humano infectan a un cerdo al mismo tiempo, el cerdo puede funcionar como un laboratorio de recombinación de fragmentos de los virus y surgir de allí una mezcla de ellos, que resulta en un virus completamente nuevo, con una gran variedad de características nuevas, como la de poder infectar al humano y con diferentes grados de virulencia. Como se trata de virus nuevos, el sistema inmune del humano no tiene memoria de protección contra ellos, por lo tanto es incapaz de atacar la infección y el riesgo de la diseminación masiva es muy alto, capaz de causar una pandemia.^{1,6,11}

Entre 1930 y 1990, los virus circulantes más comunes de la influenza entre los cerdos —influenza A (H1N1) porcina clásica— experimentaron pequeños cambios; sin embargo, a finales de los 90 emergieron múltiples cepas y subtipos (H1N1, H3N2, y H1N2) de virus influenza A (H1) porcina triple-recombinante (cu-

yos genomas incluyen combinación de segmentos de genes del virus de la influenza porcina, humana y aviaria), y se volvieron predominantes entre las aglomeraciones de cerdos de Norteamérica.¹¹ Algunos casos y grupos de infección humana con virus influenza porcina han sido reportados esporádicamente en los Estados Unidos desde los 70.^{5,11} En el mundo entero, más de 50 casos de infección por virus de influenza en humanos, la mayoría debidos al virus de la influenza porcina clásica, han sido documentados en los pasados 35 años.¹¹ Entre diciembre de 2005 y febrero de 2009, justo antes de la epidemia de influenza A (H1N1) de origen porcino, fueron reportados 11 casos de infección de humanos con virus de la influenza A (H1) porcina recombinante-triple al *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos de América.^{11,12}

El 15 y el 17 de abril del 2009, el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) identificó dos casos de infección humana con virus de la influenza A (H1N1) de origen porcino caracterizado por una combinación única de segmentos de genes que no habían sido identificados entre virus de influenza A humana o porcina. Para el 5 de mayo del 2009, algunos casos de infección humana con el mismo virus habían sido identificados en México, Canadá y otras partes.¹² La transmisión generalizada en humanos del virus de la influenza A (H1N1) de origen porcino en México, los Estados Unidos y otros lugares han vuelto realidad la pandemia. Aquí hacemos un análisis del comportamiento epidemiológico de la pandemia a través de los reportes emitidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo una revisión de los reportes sobre influenza publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para determinar los países con mayor número de casos y defunciones por el virus de la influenza humana A H1N1. Posteriormente se consultaron los reportes oficiales y publicaciones de los países reportados con mayor frecuencia para determinar la distribución de los casos por grupo de edad y sexo. Se calculó la tasa de letalidad global y por país. También se investigó la descripción del cuadro clínico y el tipo y número de patologías asociadas como complicaciones en caso de mortalidad. También se hizo una revisión de las recomendaciones en relación a medidas preventivas y vacunación.

Las definiciones consideradas fueron:

La enfermedad probable influenza (ILI por sus siglas en inglés) es diagnosticada con fiebre (37.8°C o más) y/o tos y/o dolor de garganta en la ausencia de una causa conocida diferente a la influenza.¹³

Se define como *Caso confirmado* para infección por el nuevo virus influenza A (H1N1) a la persona con una

enfermedad probable influenza con infección por el virus A (H1N1) confirmada por laboratorio por una o más de las siguientes pruebas: reacción de cadenas de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) o cultivo viral.¹³

RESULTADOS

La OMS realizó reportes de actualización de todos los casos confirmados a partir del 24 de abril de 2009 hasta el 6 de julio del 2009: un total de 58 actualizaciones, en las que se reportó el número acumulado de casos confirmados por país, así como los casos nuevos y las defunciones.¹⁴ El 16 de julio de 2009 la OMS, a través de la Nota Informativa 3, anunció que debido a la rápida propagación de esta pandemia, a la dificultad para realizar la confirmación de todos los casos, su costo y bajo impacto, y a la levedad de los síntomas en la mayoría de los enfermos, ya no publicará las tablas globales con las cifras de los casos confirmados en cada país.¹⁵

La OMS publicó su última actualización de casos confirmados totales el 6 de julio de 2009 (actualización 58). En ésta informó la existencia de 94,512 casos acumulados confirmados en 134 países, con 429 defunciones. Los diez países con mayor número de casos fueron: 1º Estados Unidos 33,902, 2º México 10,262, 3º Canadá 7,983, 4º Reino Unido 7,447, 5º Chile 7,376, 6º Australia 5,298, 7º Argentina 2,485, 8º Tailandia 2,076, 9º China 2,040, 10º Japón 1,790, y el resto de los países 13,853 (*Figura 1*).

Las 429 defunciones reportadas se presentaron en 18 países, con una letalidad global del 0.45 por cada 100 enfermos. El número de defunciones y la letalidad por cada 100 enfermos en los 10 países con mayor número de casos confirmados fue: 1º Estados Unidos 170 defunciones (letalidad 0.50 por 100 enfermos), 2º México 119 (1.15 por 100), 3º Argentina (2.41 por 100), 4º Canadá 60 (0.75 por 100), 5º Chile 14 (0.17 por 100), 6º Australia (0.18 por 100), 7º Tailandia 7 (0.33 por 100), 8º Reino Unido (0.04 por 100), Japón y China sin defunciones y el resto de los países 21 defunciones (0.15 por 100). Uruguay tuvo una letalidad de 2.05 por 100 enfermos (4 defunciones de 195 casos confirmados) (*Figura 2*).

En México, la Secretaría de Salud reportó al 4 de agosto de 2009, 17,416 casos confirmados con 146 defunciones (letalidad de 0.83 por 100 enfermos).¹⁶ En la *figura 3* presentamos la evolución de la epidemia en México en relación al número de casos reportados por día y número de defunciones. En ella podemos ver que se han presentado dos picos en el número de casos: el primero entre el 20 de abril y el 14 de mayo y el segundo entre el 1 de junio y el 16 de julio. En el primer pico (duración 25 días) se presentaron 5,217 casos confirmados (el 29.95% de los casos hasta el 4 de agosto) con un promedio de 208.68 casos por día,

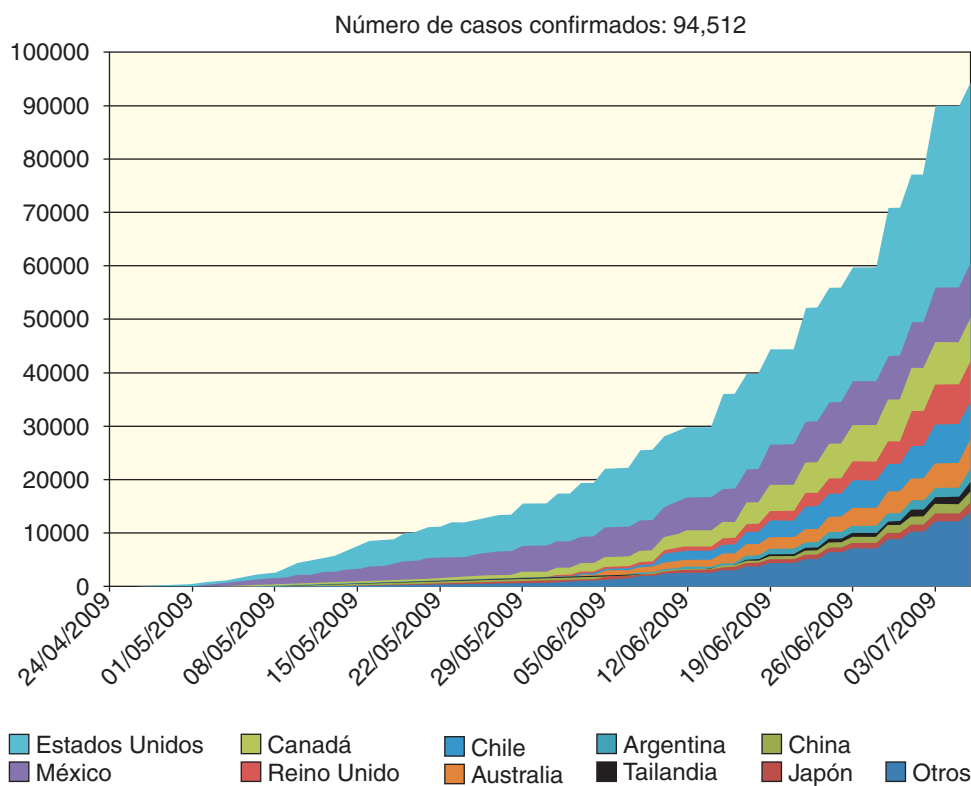


Figura 1. Acumulado de casos confirmados por país. Se incluyen 10 países con mayor número de casos al 6 de julio de 2007 (último reporte de la OMS de casos confirmados totales): Estados Unidos 33,902, México 10,262, Canadá 7,983, Reino Unido 7,447, Chile 7,376, Australia 5,298, Argentina 2,485, Tailandia 2,076, China 2,040, Japón 1,790, el resto de los países 13,853. Basado en los reportes de actualización 1 a 58 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (216).

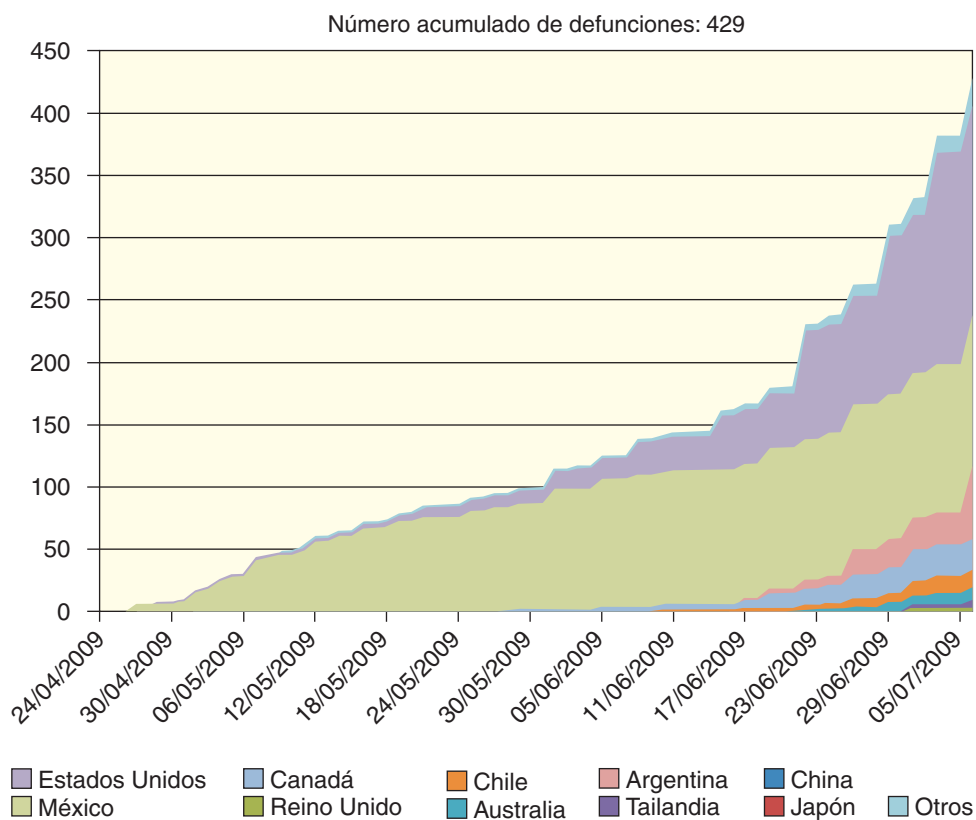


Figura 2. Acumulado de defunciones por país. Se incluyen 10 países que tenían mayor número de casos confirmados al 6 de julio de 2007 (último reporte de la OMS de casos confirmados totales). Número de defunciones: Estados Unidos 170, México 119, Argentina 60, Canadá 25, Chile 14, Australia 10, Tailandia 7, Reino Unido 3, China 0, Japón 0, el resto de los países 21. Basado en los reportes de actualización 1 a 58 de la OMS (216).

con 60 defunciones (41% de las defunciones hasta el 4 de agosto) y un promedio de 2.4 defunciones por día. En el segundo pico (duración 46 días) se presentaron 9,660 casos confirmados (55.46% de los casos hasta el 4 de agosto) con un promedio de 210 casos por día, con 26 defunciones (17.8% de las defunciones hasta el 4 de agosto) y un promedio de 0.56 defunciones por día.

Los 17,416 casos confirmados acumulados al 4 de agosto de 2009, se presentaron en las entidades federativas de la República Mexicana con la siguiente distribución:¹⁶ 1° Chiapas 3,044 (17.47%), 2° Yucatán 2,535 (14.55%), 3° Distrito Federal 2,250 (12.91%), 4° Jalisco 956 (5.48%), 5° Veracruz 871 (5%), 6° Tabasco 862 (4.94%), 7° Guerrero 664 (3.81%), 8° San Luis Potosí 632 (3.62%), 9° Nuevo León 546 (3.13%), 10° Tamaulipas 532 (3.05%), y el resto 4524 (25.97%). El Estado de México se encontraba en 13° lugar por frecuencia con 409 casos confirmados (2.34%).

La OPS ha hecho un reporte semanal de los casos en América de acuerdo a las Semanas Epidemiológicas (SE) del 2009. De la SE 17 (19 a 25 de abril) a la SE 30 (19 al 25 de julio)¹⁷ el número de casos confirmados en el Estado de México fue de 397 con 24 defunciones (letalidad de 6.04 por cada 100 enfermos). En la *figura 4* se muestran los casos confirmados y defunciones que ocurrieron en cada SE en el Estado de México. En las primeras cinco semanas (SE 17 a SE 21) se presentaron 278 casos confirmados (el 70% de los casos reportados hasta el 25 de julio) con

19 defunciones (el 82.6% de las defunciones hasta el 25 de julio). Se observa una disminución posterior en el número de casos (57 casos) y en la letalidad (1.75 por 100) en las últimas cinco semanas reportadas (SE26 a SE30).

En el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, entre el 27 de abril y el 30 de mayo del 2009, se recibieron 30 niños con cuadro sospechoso de influenza, a los cuales se les tomó muestra faríngea para su diagnóstico. En estos pacientes la prueba de inmunofluorescencia fue negativa en 18 (60%), reportada sin células en cinco (16.6%), muestra inadecuada en uno (3.3%), positivo B en uno (3.3%) y positivo A (casos probables) en cinco (16.6%). Las edades de los pacientes catalogados como casos probables fueron: dos menores de un año, uno de un año, uno de dos años y uno de 10 años; cuatro del género masculino y una del femenino. A los cinco pacientes se les realizó prueba de reacción de cadenas de polimerasa (PCR), reportándose positiva para A (H1N1) (casos confirmados) en tres, cuyas edades fueron ocho meses, dos años y 10 años, los tres del género masculino.

Distribución por edad y género

Los 17,416 casos confirmados en México al 4 de agosto del 2009 tuvieron la siguiente distribución por edad:¹⁶ de 0 a 4 años 1,928 (11.07%), de 5 a 9 años 2,901 (16.65%), de 10 a 19 años 5,484 (31.48%), de 20 a 29

Casos confirmados y defunciones en México

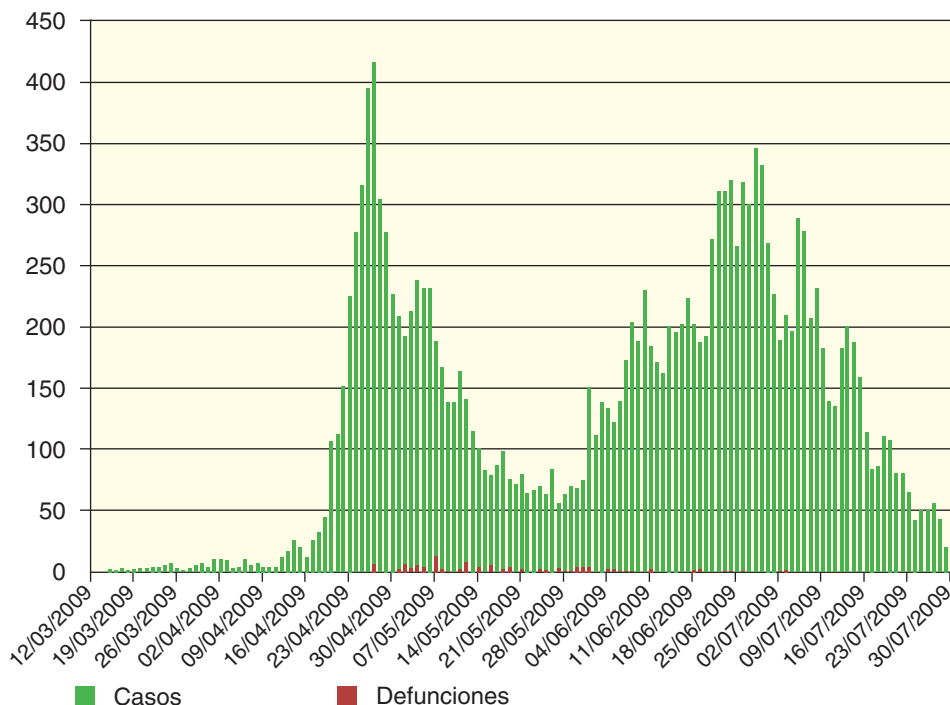


Figura 3. El número de casos confirmados en México entre el 12 de marzo y el 4 de agosto de 2009 era de 17,416 de acuerdo a lo reportado por la Secretaría de Salud. Aquí vemos la distribución por casos de acuerdo al día de inicio de los síntomas. También apreciamos el número de defunciones por día según lo reportado por la OMS entre el 24 de abril y el 5 de julio de 2009. Nótese que México ha tenido dos picos de casos y sólo en el primer pico se aprecia también un pico en el número de defunciones, aunque es importante comentar que en el primer pico los casos se concentraron en su mayoría en sólo tres entidades federativas.

años 3,199 (18.36%), de 30 a 39 años 1,691 (9.7%), de 40 a 49 años 1,185 (6.8%), de 50 a 59 años 645 (3.7%), de 60 o más años 273 (1.56%), y casos reportados sin especificar edad 110 (0.63%). Podemos apreciar que el 77.58% (13,512 casos) de los casos confirmados tenían menos de 29 años, y específicamente el 54.56% de los casos tenían 19 años o menos (10,313 casos). El número de defunciones y la tasa de letalidad fue mayor en pacientes con 20 años o más: de 0 a 4 años 15 (letalidad 0.77 por 100 enfermos), 5 a 9 años 9 (letalidad 0.31 por 100), 10 a 19 años 5 (letalidad 0.09 por 100), 20 a 29 años 36 (letalidad 1.12 por 100), 30 a 39 años 27 (letalidad 1.59 por 100), 40 a 49 años 28 (letalidad 2.36 por 100), 50 a 59 años 17 (letalidad 2.63 por 100), y 60 años o más 9 (letalidad 3.29%). La letalidad más baja se presentó en el grupo de adoles-

centes, e incrementó conforme la mayor edad de los pacientes. El 73.97% (108) de las 146 defunciones ocurrieron en los pacientes entre los 20 y los 59 años, con una letalidad de 1.6 por cada 100 casos. La letalidad de los 2,103 pacientes de 40 años o más fue mayor: 2.56 por 100 enfermos. La distribución por género de las 146 defunciones fue de 123 del masculino (50%) y 123 del femenino (50%).

Se hizo una selección de países para revisar la distribución por edad. En el *cuadro 1* y en la *figura 5* mostramos la distribución por edad reportada en México,¹⁶ Reino Unido,¹⁸ Chile,¹⁹ Argentina,²⁰ Italia²¹ y Holanda.²² Al sumar los pacientes de los reportes consultados nos da un total de 39,129 personas como casos confirmados de influenza A (H1N1), con la siguiente distribución por edad: de 0 a 9 años (28.8%), de 10 a 19 años (29.5%),

Número de casos confirmados y de defunciones en el Estado de México

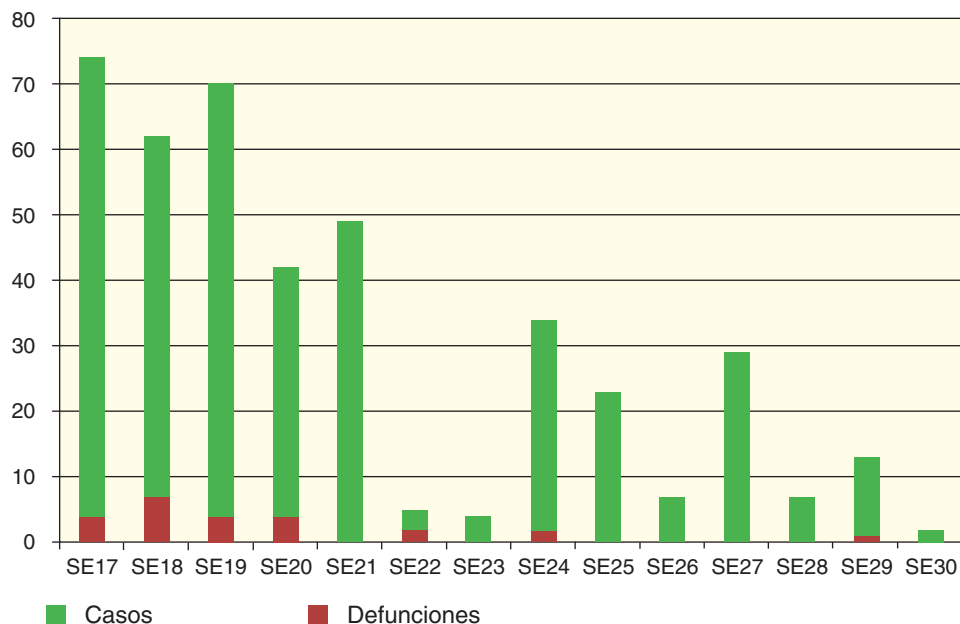


Figura 4. Número de casos confirmados y defunciones en el Estado de México, por número de Semana Epidemiológica (SE) del 2009 de acuerdo a lo reportado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Cuadro 1. Distribución por edad de los casos confirmados en diferentes países, número absoluto y entre paréntesis expresado en porcentaje del total de casos por país. En la última columna se totalizan las cifras de este grupo de seis países.

Edad	México ⁽¹⁶⁾	Reino Unido ⁽¹⁸⁾	Chile ⁽¹⁹⁾	Argentina ⁽²⁰⁾	Italia ⁽²¹⁾	Holanda ⁽²²⁾	Total de este grupo
0 a 4 años	1,928 (11.0)	2,045 (25.6)	1,781 (16.1)	260 (10.7)	18 (11.4)	4 (3.4)	11,268 (28.8)
5 a 9 años	2,901 (16.6)		1,957 (17.7)	362 (14.9)		12 (10.4)	
10 a 19 años	5,484 (31.4)	2,521 (31.5)	2,981 (27.0)	523 (21.5)	31 (19.6)	15 (13.0)	11,555 (29.5)
20 a 29 años	3,199 (18.3)	1,357 (16.9)	1,255 (11.3)	283 (11.6)	31 (19.6)	30 (26.0)	6,155 (15.7)
30 a 39 años	1,691 (9.7)	735 (9.2)	1,005 (9.1)	266 (10.9)	31 (19.6)	23 (20.0)	3,751 (9.5)
40 a 49 años	1,185 (6.8)	570 (7.1)	822 (7.4)	206 (8.4)	21 (13.2)	11 (9.5)	2,815 (7.2)
50 a 59 años	645 (3.7)	280 (3.5)	641 (5.8)	159 (6.5)	8 (5)	11 (9.5)	1,744 (4.4)
60 o más	273 (1.5)	363 (4.5)	588 (5.3)	125 (5.1)	8 (5)	9 (7.8)	1,366 (3.5)
Desconocido	110 (0.6)	112 (1.4)	—	243 (10)	10 (6.3)	—	475 (1.2)
Total	17,416	7,983	11,030	2,427	158	115	39,129

Distribución por edad en diferentes países

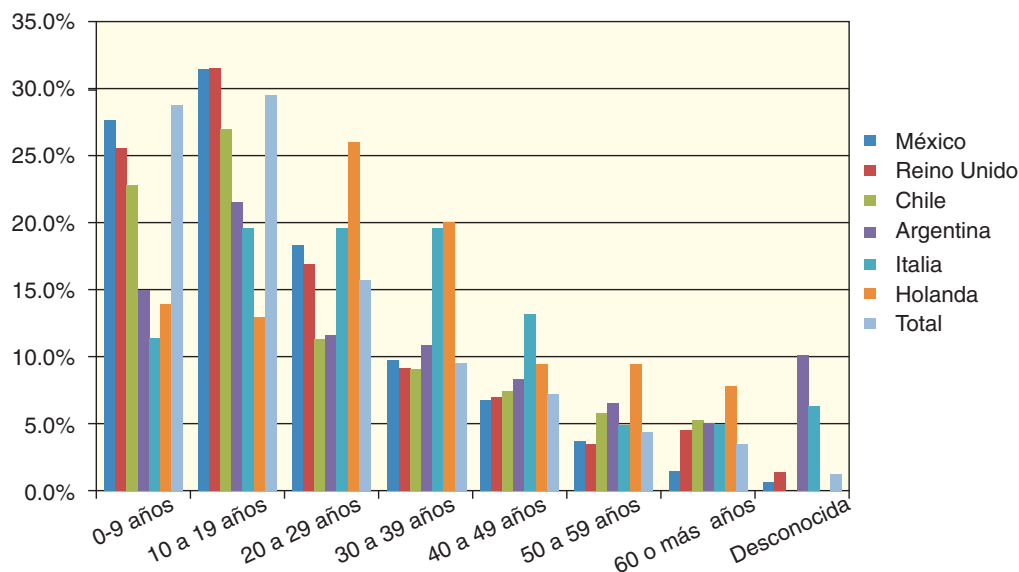


Figura 5. Distribución de casos confirmados de acuerdo al grupo de edad, en los países señalados. El total se refiere a la suma de los países incluidos en este cuadro. Se tomó como base los datos del cuadro I. Obsérvese que la mayoría de los casos se presentaron en los menores de 29 años en la mayoría de los países, a excepción de Holanda e Italia que tienen un mayor número entre los 20 y 40 años.

de 20 a 29 años (15.7%), de 30 a 39 años (9.5%), de 40 a 49 años (7.2%), de 50 a 59 años (4.4%) y de 60 ó más años (3.5%). Entre los 0 a 29 años se concentran el 74% de las personas como casos confirmados de influenza, y entre los menores de 20 años el 58.3% de los casos confirmados. La distribución por edad es muy parecida entre México, Reino Unido, Chile, Argentina y el grupo como un todo. Italia y Holanda tienen una proporción mayor de casos que los otros países entre los 20 y 49 años, probablemente debido a su curva etaria de población y al poco número de casos reportados.

Cuadro clínico

La Secretaría de Salud de México reportó los signos y síntomas más frecuentes que se presentaron en los 146 pacientes fallecidos:¹⁶ fiebre 84.9%, tos 84.2%, disnea 76%, expectoración 53.4%, ataque al estado general 47.9%, mialgias 28.8%, cianosis 26.0%, rinorrea 26.0%, cefalea 22.6%, 19.9%, hemoptisis 19.9%, odinofagia 16.4%, dolor de tórax 14.4%, vómito 8.9%, diarrea 4.8%, hiperemia conjuntival 4.1%, náusea 3.4% y obstrucción nasal 3.4%.

En el *cuadro II* presentamos los signos y síntomas reportados en varios países: México,^{16,23} Estados Unidos,¹² Holanda,²² Francia,²⁴ Inglaterra²⁵ e Italia.²¹ Reuniendo a los pacientes de todos estos reportes como un solo grupo, encontramos que los signos y síntomas más frecuentes fueron la fiebre (87.8%) y la tos (81.5%), en menor proporción odinofagia (50.4%), rinorrea (22.2%), mialgias (16.9%), ataque al estado general (14.2%), diarrea (13.3%), vómito (11.5%), cefalea (11%).

La Secretaría de Salud de México recomendó considerar como cuadro sugestivo de influenza a los pacientes que presenten fiebre de 38 °C o mayor, tos, cefalea (irritabilidad en niños), rinorrea, cuadro de 48 horas de evolución o menos, o cuadro altamente sospechoso.⁷ Esto coincide con lo que observamos en los reportes que revisamos. El 11 de mayo en México se recomendó considerar como caso sospechoso a cualquier persona con fiebre, tos y cefalea, además de con al menos uno de los siguientes síntomas: rinorrea, artralgia, mialgia, ataque al estado general, dolor de garganta, dolor de pecho, dolor abdominal o congestión nasal.²⁶ Con base en lo que encontramos, agregaríamos a esta lista la diarrea y el vómito. En Australia²⁷ el ASPREN (*The Australian Sentinel Practices Research Network*), que consiste en una red que utilizan los médicos en la práctica general, reporta diversas enfermedades desde 1991, y utiliza la siguiente definición para los casos de influenza: *en una epidemia de influenza con cuatro de los criterios siguientes, o con seis de los criterios en ausencia de epidemia: inicio dentro de las 12 horas previas, tos, rinorrea o constipación, postración o debilidad, mialgia (dolor generalizado), signos respiratorios no significantes diferentes a enrojecimiento de la garganta y la mucosa nasal, influenza en contactos cercanos.*

Para considerar a un paciente como caso grave, la Secretaría de Salud recomienda buscar como datos de alarma: *en adultos:* dificultad para respirar, vómito o diarrea persistentes, trastornos del estado de conciencia, deterioro agudo de la función cardíaca, agra-

Cuadro II. Síntomas y signos reportados en casos confirmados en varios informes y estudios. Se presentan en forma de número total y entre paréntesis en forma de porcentaje. En la columna de *Todo el grupo* se presenta el número de pacientes con el signo o síntoma sobre el número total de pacientes y entre paréntesis el porcentaje. C = Casos confirmados.

Síntoma Signo	México Secretaría de Salud ⁽¹⁶⁾ C = 146	México INER ⁽²³⁾ C=18	Estados Unidos ⁽¹²⁾	Holanda ⁽²²⁾ C=103	Toulouse Francia ⁽²⁵⁾ C=20	Inglaterra ⁽¹⁸⁾ C=63	Italia ⁽²¹⁾ C=86	Todo el grupo
Fiebre	124 (85)	18 (100)	371/394 (94)	91 (88)	15 (75)	39 (62)	71 (83)	729/830 (87.8)
Tos	123 (84)	18 (100)	365/397 (92)	96 (93)	17 (85)	—	60 (70)	679/833 (81.5)
Odinofagia	24 (16)	—	242/367 (66)	96 (93)	8 (40)	—	35 (41)	405/803 (50.4)
Rinorrea	38 (26)	5 (28)	—	96 (93)	7 (35)	—	39 (45)	185/833 (22.2)
Mialgias	42 (28)	8 (44)	—	54 (52)	—	—	37 (43)	141/833 (16.9)
Disnea	111 (76)	18 (100)	—	—	—	—	8 (9)	137/833 (16.4)
Ataque al estado general	70 (48)	—	—	—	11 (55)	—	38 (44)	119/833 (14.2)
Diarrea	7 (5)	4 (22)	82/323 (25)	—	—	—	8 (9)	101/759 (13.3)
Vómito	13 (9)	—	74/ 295 (25)	—	—	3 (5)	6 (7)	96/833 (11.5)
Cefalea	33 (22)	4 (22)	—	—	19 (95)	—	36 (42)	92/833 (11)

vamiento de enfermedad crónica; y *en niños*: fiebre alta y dificultad para respirar, aumento de la frecuencia respiratoria (mayor de 50 x minuto en menores de un año y mayor de 40 en niños de uno o más años), rechazo a la vía oral, irritabilidad y/o convulsiones y trastornos del estado de conciencia.⁷ Al analizar los reportes en México de pacientes graves o que fallecieron,^{16,23} la fiebre, la tos y la disnea y el inicio súbito se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes graves o los que fallecieron.

Existe un reporte de Dallas,²⁸ de cuatro niños con manifestaciones neurológicas por infección de virus de la influenza A (H1N1). Fueron cuatro varones entre 7 y 17 años, tres tuvieron encefalopatía, uno de ellos con crisis convulsivas, el cuarto sólo presentó crisis convulsivas sin encefalopatía; todos tuvieron fiebre mayor de 38.2 °C, uno hasta 40 °C; el líquido cefalorraquídeo fue normal en los cuatro pacientes, sólo uno de ellos presentó proteínas de 50 mg/dL. El electroencefalograma salió alterado en tres de ellos, dos con datos de encefalopatía y sólo uno presentó convulsiones con disfunción cerebral localizada. Los cuatro pacientes sobrevivieron sin secuelas neurológicas.

Enfermedades subyacentes

La Secretaría de Salud de México reportó las enfermedades subyacentes que presentaban las 146 personas que fallecieron al infectarse con el virus,¹⁶ con la siguiente frecuencia: Padecimientos metabólicos (obesidad y diabetes mellitus) 33.6%, tabaquismo 26.0%), padecimientos cardiaco/vasculares (angina, hipertensión arterial sistémica) 15.8%, padecimientos respiratorios 10.3%, otros padecimientos 8.2%, padecimientos infecciosos 6.8%, padecimientos autoinmunes 2.1% y padecimientos neoplásicos 1.4%.

Embarazo

Durante la gripe estacional, epidemias y pandemias anteriores, las mujeres embarazadas han tenido un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con la infección de gripe (2-5), además de que la infección por el virus de gripe materna aumenta el riesgo de complicaciones, tales como defectos de nacimiento y el parto prematuro.²⁹ En los Estados Unidos, desde el 15 de abril al 18 de mayo de 2009 fueron reportados a la CDC 34 casos confirmados o probables de mujeres embarazadas infectadas por el virus pandémico H1N1. Requirieron hospitalización 11 de las mujeres (32%). La tasa estimada de admisión para la pandemia H1N1 gripe virus infección en las mujeres embarazadas durante el primer mes del brote fue superior en la población en general (0.32 por 100,000 mujeres embarazadas, 95% CI 0.13-0.52 vs 0.076 por 100,000 habitantes en riesgo, 95% CI 0.07-0.09). Entre el 15 de abril y el 16 de junio de 2009, se informó de seis muertes en las mujeres embarazadas al CDC; éstas habían desarrollado neumonía y, en forma posterior, un síndrome agudo de dificultad respiratoria que requirió asistencia respiratoria mecánica.^{30,31} Con base en lo anterior, se considera que las mujeres embarazadas podrían estar en mayor riesgo de complicaciones de infección de virus pandémico H1N1, por lo que hay que asistir a las embarazadas con infección por virus de la influenza H1N1 con una administración temprana de medicamentos antivirales y una vigilancia estrecha.²⁹⁻³²

Diagnóstico

La prueba más confiable para confirmar el diagnóstico de la influenza A (H1N1) es la reacción de cadenas de polimerasa en tiempo real (RT-PCR).^{33,34} Las pruebas

rápidas tienen sensibilidad entre el 10 y el 60% para detectar gripe novel a un antígeno viral (H1N1) en pacientes, y esta sensibilidad disminuye cuando los títulos virales son inferiores. Las pruebas rápidas son capaces de detectar al nuevo virus de la influenza A (H1N1) en las muestras respiratorias; sin embargo, muchas infecciones pueden no ser identificadas, especialmente en las muestras con títulos virales bajas,³⁵⁻³⁸ por lo que la evaluación clínica es fundamental. El resultado positivo de la prueba rápida debe interpretarse en el contexto de las cepas virales circulantes; en caso de resultado negativo no debe interpretarse absolutamente como ausencia de infección.³⁵

Tratamiento

El tratamiento recomendado es el oseltamivir y el zanamivir.⁷ El oseltamivir está aprobado para el tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y niños a partir del año de edad; el zanamivir para el tratamiento de la influenza en adultos y niños a partir de los siete años y para la prevención de la influenza a partir de los cinco años. Ante la pandemia declarada oficialmente por la OMS y basándose en que los beneficios que se pueden obtener son mayores a los riesgos potenciales, las Autoridades de Regulación de Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y Europa (EMA), han autorizado el uso de emergencia de oseltamivir en niños menores de un año, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, y de zanamivir en embarazadas y en periodo de lactancia.³⁹ La dosis recomendada en menores de un año es para tratamiento de 2-3 mg/kg, dos veces al día, y para profilaxis postexposición de 2-3 mg/kg una vez al día.³⁹ El tratamiento en las embarazadas con oseltamivir debe iniciarse lo antes posible una vez que aparezcan los síntomas, de preferencia en las primeras 48 horas, sin necesidad de esperar a conocer los resultados de las pruebas de laboratorio.³² Si el tratamiento no se inició en las primeras 48 horas, también resulta beneficioso cuando se administra después de ese período, ya que disminuye el riesgo de neumonía y hospitalización.³²

Se han reportado algunos casos de resistencia *in vitro* del virus de la influenza A(H1N1) al oseltamivir antes de la pandemia⁴⁰ y durante la pandemia en Dinamarca, Japón y China; sin embargo, fueron casos aislados y la evolución de los pacientes fue satisfactoria, por lo cual la OMS emitió la recomendación de continuar con el uso del medicamento a las dosis y esquemas establecidos.⁴¹

Prevención

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) y la OMS señalaron tres

objetivos que los países deben fijarse como parte de la estrategia de vacunación contra la pandemia: 1. Proteger la integridad del sistema de asistencia sanitaria y la infraestructura esencial de cada país, 2. Reducir la morbilidad y la mortalidad, y 3. Reducir la transmisión del virus pandémico en las comunidades.⁴²

La propagación del virus se considera imparable, por lo que la vacunación será necesaria en todos los países. El SAGE y la OMS recomendaron a los países como primera medida prioritaria para proteger la infraestructura sanitaria esencial, vacunar al personal que presta asistencia. Como al principio no habrá vacunas suficientes, se considera la conveniencia de adoptar un método gradual para vacunar a determinados grupos: las embarazadas, los niños mayores de seis meses de edad que padezcan algún trastorno crónico, adultos jóvenes sanos de 15 a 49 años de edad, niños sanos, adultos sanos de 50 a 64 años, y adultos sanos a partir de los 65 años. Es necesario implantar mecanismos de farmacovigilancia y realizar estudios de capacidad inmunológica, y de inocuidad y de eficacia para evaluar a la(s) vacuna(s) que se desarrolle(n) y aplique(n).⁴²

CONCLUSIONES

El nuevo virus de la influenza A (H1N1) ha producido la primera pandemia del siglo XXI. En estos momentos, la pandemia es moderadamente grave, pues la mayoría de los pacientes sufren una afección que remite espontáneamente y no deja secuelas. No obstante, algunos grupos —como las embarazadas, las personas aquejadas de asma y otros trastornos crónicos y quienes padecen una obesidad patológica— tienen un riesgo mayor de sufrir un cuadro grave e incluso morir a consecuencia de la influenza. Las personas menores de 29 años son las que se enferman con mayor frecuencia, sobre todo los menores de 20 años; sin embargo, las defunciones ocurren en mayores de 25 años con alguna enfermedad subyacente en forma predominante.

Los datos clínicos más frecuentes son la fiebre, la tos y el dolor de garganta, que se pueden acompañar de otros signos y síntomas enunciados para establecer un diagnóstico de sospecha. Las pruebas rápidas pueden ser de utilidad; sin embargo, un resultado negativo no descarta la presencia de infección. Se puede confirmar el caso con prueba de reacción de cadenas de polimerasa (PCR); pero si la sospecha clínica es importante, es más recomendable iniciar el tratamiento antiviral.

Las medidas de prevención difundidas como el lavado de manos, el uso racional de cubrebocas, el aislamiento temporal de los enfermos, entre otras, son las medidas básicas fundamentales. La vacuna probablemente esté disponible para diciembre de 2009;

sin embargo, se tendrá que hacer una selección adecuada para vacunar en primera instancia a los grupos con mayor riesgo de mortalidad por infección del virus de la influenza A (H1N1). Esta vacuna no sustituirá a la vacuna de la influenza estacional, la cual deberá de aplicarse con las recomendaciones habituales.

Permanece aún latente el riesgo de desarrollo de una pandemia por el virus de la influenza aviar. Probablemente, esta pandemia nos esté sirviendo como un simulacro o un ensayo para una pandemia por un virus de mayor letalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Manjarrez-Zavala ME. Antecedentes y origen de la epidemia. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2007; 66 (S1): S1-4-S1-11.
- Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-1842.
- Taubenberger JK, Morens D. 1918 influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
- Kilbourne ED. Influenza pandemic of the 20th Century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 9-14.
- Gaydos JC, Top FH, Hodder RA, Russell PK. Swine influenza a outbreak, For Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 23-28.
- Khanna M, Kumar P, Choudhary K, Kumar B, Vijayan VK. Emerging influenza virus: A global threat. *J Biosci* 2008; 33: 475-482.
- Acciones para contener la transmisión de influenza A (H1N1) en el país. Acciones básicas ante la intensificación de la transmisión de influenza. Secretaría de Salud. México. 30 abril 2009.
- Villalva-Caloca J. Editorial. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2007; 66 (S1): S1-S3.
- WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. Geneva. 01 July 2009. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_07_01/en/index.html.
- Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. Secretaría de Salud. México. Agosto 2006.
- Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009; 360: 2616-2625.
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ et al. (Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
- CDC. Interim guidance on case definition to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>
- WHO. Situation updates – Pandemic (H1N1) 2009. Geneva 2009. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>.
- WHO. Changes in reporting requirements for pandemic (H1N1) 2009 virus infection. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 3 (revised). Geneva, 16 July 2009. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_surveillance_20090710/en/index.html
- Secretaría de Salud. Gobierno de México. Situación Actual de la Epidemia. México, 4 agosto 2009. http://portal.salud.gob.mx/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_040809.pdf
- OPS. Gripe por A (H1N1). 7 agosto 2009. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569.
- New H1N1v influenza: current situation and next steps. From the Chief Medical Officer, Sir Liam Donaldson. Gateway ref: 12167. Department of Health. London 2 July 2009.
- Informe sobre la situación de la infección por nueva influenza A (H1N1) en Chile. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. <http://www.minsal.cl/>. 20 de julio de 2009.
- Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Situación de la Influenza A (H1N1). Parte Periódico N° 64, (Argentina) 14 Julio 2009.
- Rizzo C, Declich S, Bella A, Caporali MG, Lana S, Pompa MG, Vellucci L, Salmasso S. Enhanced epidemiological surveillance of influenza A (H1N1)v in Italy. *Euro Surveill* 2009; 14 (27): p11=19266. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19266>.
- Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, van Steenbergen J, Osterhaus A, van der Sande M, Koopmans M, Wallinga J, Coutinho R, the Dutch New Influenza A (H1N1)v Investigation Team. Epidemiology and control of influenza A (H1N1)v in The Netherlands: the first 115 cases. *Euro Surveill*. 2009; 14 (27): p11=19267. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/viewArticle.aspx?ArticleId=19267>.
- Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E et al. INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa090452.
- Guinard A, Grout L, Durand C, Schwoebel V. Outbreak of influenza A(H1N1)v without travel history in a school in the Toulouse district, France, June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14 (27): p11=19265. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19265>.
- Smith A, Coles S, Johnson S, Saldana L, Ihekweazu C, O'Moore E. An outbreak of influenza A(H1N1)v in a boarding school in South East England, May-June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14 (27): p11=19263. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19263>.
- CDC. Update: Novel influenza A (H1N1) virus infection — Mexico, March-May, 2009. *MMWR* 2009; 58: 585-89.
- Kelly H, Birch Ch. The causes and diagnosis of influenza-like illness. *Aust Fam Phys* 2004; 33: 305-309.
- CDC. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children—Dallas, Texas, May 2009. *MMWR* 2009; 58: 773-778.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 95-100.
- CDC. Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women —United States, April–May 2009. *MMWR* 2009; 58: 497: 500.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, William JL, Swerdlow DL, Biggerstaff M et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451-58.
- WHO. La gripe pandémica en las embarazadas. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 5). Ginebra, 31 Julio 2009. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/es/print.html
- Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR et al. Detection of novel influenza A (H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol* 2009; 45: 203-4.
- Carr MJ, Gunson R, Maclean A, Coughlan S, Fitzgerald, Scully M et al. Development of a real-time RT-PCR for the detection of Swine-lineage influenza A (H1N1) virus infections. *J Clin Virol* 2009; 45: 196-199.
- CDC. Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Test for detection of novel influenza A (H1N1) virus - United States, 2009. *MMWR* 2009; 58: 826-829.

36. Uyeki TM. Influenza, diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164-177.
37. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007; 39: 132-135.
38. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e89.
39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos, y Tecnología Médica. Uso de oseltamivir y zanamivir en menores de 1 año y embarazadas. Revisión Anmat. Buenos Aires, 11 Junio 2009. www.femeba.org.ar.
40. Hurt AC, Ernest J, Deng YM, Iannello P, Besselaar TG, Birch Ch et al. Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Research* 2009; 83: 90-93.
41. WHO. Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1. Geneva, 16 July 2009. Geneva. En http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/index.html
42. WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 2. World Health Organization, 13 July 2009. Geneva. En http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html

Correspondencia:
Dr. Víctor Manuel Gutiérrez-Gómez
E-mail: victor.gutierrezg@hotmail.com