

Artículo de revisión

Influenza A (H1N1): Un nuevo desafío, que llegó para quedarse...

Sánchez-Espinoza A. (1), Corona-Núñez T.J. (2), Rojo-Contreras E.W. (3), Aguilar-Madrígal F. (4), Reyes-Vélez M. N. (5).

(1) Coordinador de Prevención y Atención a la Salud. Delegación Jalisco, IMSS. (2) MPSS, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS UdG). (3) Coordinadora Clínica de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona No. 14. IMSS. (4) MPSS, CUCS UdG. (5) Subjefa de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona No. 14. IMSS.

Resumen

La influenza es una enfermedad respiratoria muy contagiosa provocada por virus de la influenza. Puede infectar sólo las vías respiratorias altas (nariz y garganta) o incluso llegar a infectar a las vías respiratorias bajas (pulmones), llegando a provocar neumonías severas. El acontecimiento más importante de influenza fue la pandemia “2009 H1N1”, provocada por la influenza A H1N1. Año histórico que provocó una revolución en lo que antes se creía que era la influenza, una infección muy contagiosa pero poco mortal, y lo que hoy consideramos una de las infecciones virales con mayor capacidad de daño poblacional. Históricamente en la Delegación Jalisco, el Hospital General Regional (HGR) 110, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), desde que se documentó el inicio de la pandemia hasta el 30 de noviembre del 2009, se observó un incremento de casos por neumonía atípica, con cuadro clínico compatible con influenza, que requirieron hospitalización e incluso ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Las complicaciones que se presentan por una infección viral por influenza son muchas, pueden llegar a ser severas e incluso mortales; por esta razón será necesario conocer los grupos poblacionales con mayor riesgo a presentarlas, hacer énfasis en las embarazadas, en nuestro país representan un grupo prioritario de atención y nos obliga a mayor agudización de nuestros sentidos al momento de detectarlas. Incentivar el inicio oportuno de la terapia antiviral con Oseltamivir o Zanamivir, que mejora el resultado clínico del paciente hospitalizado por influenza. Y destacar que la mejor manera de tratar a la influenza es evitando que se presenten complicaciones, por medio de prevención primaria con vacuna.

Palabras claves: Influenza A (H1N1), población en riesgo, embarazo, terapia antiviral, vacuna.

Abstract

Influenza is a very contagious respiratory disease caused by influenza viruses. It can infect the upper respiratory tract (nose and throat) or even infect the lower respiratory tract (lungs), causing severe pneumonia. The most important event about influenza was the “2009 H1N1” pandemic, caused by influenza A H1N1. Historic year that sparked a revolution in what was previously believed to be influenza, a very contagious infection with low mortality, and what today we consider one of the viral infections with greatest capacity of population damage. Historically in the Jalisco Delegation, the Regional General Hospital (HGR) 110, of the Mexican Social Security Institute (IMSS), since the beginning of the pandemic was documented until november 30, 2009, an increase in cases of atypical pneumonia was observed, with a clinical picture compatible with influenza, which required hospitalization and even admission to the Intensive Care Unit. Complications that arise from a viral influenza infection are many, they can become severe and even fatal; for this reason it will be necessary to know the population groups with the highest risk to present complications, emphasize in pregnant women, whom in our country represent a priority care group and forces us to sharpen our senses when we detect them. Encourage the timely start of antiviral therapy with Oseltamivir or Zanamivir, which improves the clinical outcome of a patient hospitalized for influenza. And note that the best way to treat influenza is to avoid complications, through primary vaccine prevention.

Key words: Influenza A (H1N1), population at risk, pregnancy, antiviral therapy, and vaccine.

Introducción

Desde el 24 de marzo al 24 de abril de 2009, 18 casos de neumonía por el nuevo virus de la gripe A (H1N1-SOIV) fueron identificados en un grupo de 98 pacientes hospitalizados por insuficiencia respiratoria grave en la Ciudad de México.¹

Antes de la pandemia del 2009, los médicos consideraban que esta nueva gripe A (H1N1) era una entidad muy contagiosa, pero segura, ya que de todos los infectados y reportes iniciales hablaban que menos del 1% había muerto y algunos de ellos con aparentes comorbilidades que los convertían en huéspedes susceptibles.¹ Sin embargo y a pesar de la incredulidad hacia las medidas implementadas por nuestras autoridades, la realidad estaba muy cerca y pronto caímos en la cuenta de que aquella seguridad e incredulidad que presumimos, nos ha costado muy caro, por lo que ha quedado rápidamente reemplazada por una sensación de cierta inseguridad y desconocimiento de esta nueva entidad, que inexplicablemente es mucho más letal en pacientes jóvenes e incluso sin comorbilidades quizá relacionados con menos exposiciones al virus a través del tiempo, lo que de alguna manera a la población anciana le ha conferido cierta inmunidad.²

Actualmente personal de salud debe estar muy atento y desconfiado, para detectar oportunamente los datos clínicos y de alarma que nos permitan establecer diagnóstico y tratamientos empíricos oportunos y así poder incidir favorablemente en la evolución de la enfermedad. Importante será poder identificar a la población con mayor riesgo de complicaciones, así como reflexionar acerca de la importancia de la, prevención por medios de programas de vacunación como medida eficaz para evitar nuevas pandemias.

HISTORIA DE LA INFLUENZA: 2009, año de la pandemia

La historia de la influenza en la era actual se escribe a partir de 1918 y 1919 en España donde se inició, y a partir de ahí se reportaron 500,000 casos con expresión clínica similar en el mundo, en esa pandemia murieron aproximadamente 50 millones de personas en el mundo,³ todas las influencias de tipo A con la excepción de H5N1 y H7N7 son descendientes del virus de 1918,⁴ los virus H3N2 y H2N2 tienen componente genómicos del virus de 1918 y algunos componentes genómicos del virus de la gripe aviar que coinciden en el 94.4% de la cadena de neuraminidasa con el actual H1N1, este último se aisló

en 1930, se aisló en cerdos y es el que circulaba en la pandemia del 2009,⁵ probablemente esa larga historia del virus, ha hecho que el grupo poblacional mayores de 60 años no estén enfermando como se esperaba, tanto por las exposiciones previas que les confieren cierta inmunidad o también porque no se encuentran tan expuestos, al permanecer confinados a sus hogares.

A principios de mayo de 2009, la OMS anunció que había más de 300 casos de la nueva influenza, de los cuales casi la mitad pertenecía a México, donde los muertos por ese virus alcanzaban la cifra de nueve. Para el 2 de mayo se habían sumado a la lista Francia y Dinamarca en Europa, Costa Rica en Centroamérica, y la República de Corea y China en Asia. En los días siguientes crecían los países afectados y los casos. Irlanda, Italia, Suiza, Guatemala y Colombia reportaron infecciones. En el mundo había 2 371 casos, de los cuales 590 eran mexicanos. México aportaba entonces la mayor cantidad de muertos: 25 en total.⁶

Por otro lado, países como Estados Unidos y Canadá, con una gran infraestructura en salud y experiencia en el manejo de epidemias graves como el síndrome respiratorio agudo y grave (SARS), comunican una mortalidad del 4,5%⁷ de los pacientes que deben ser hospitalizados. Sólo 6 semanas después del primer caso, Winnipeg, en Canadá, habían reportado 168 casos de neumonía H1N1 con confirmación microbiológica, por lo que pronto sería prudente adecuar las Unidades de Cuidados Intensivos de la ciudad, ya que, al ritmo de incidencia de la enfermedad, sería insuficientes la cantidad de camas disponibles, de ahí las preocupaciones por optimizar el manejo de esta entidad en forma temprana.⁸

En nuestro país, las noticias no podían ser peores, y simplemente en el Hospital General Regional 110 IMSS, unidad que tenía una población adscrita cercana al 1,500,000 en el 2009 se reportaron más de 500 casos ingresados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, de los cuales hasta el 30 de Noviembre del 2009, requirieron ingreso a cuidados intensivos 46 pacientes (8% del total de hospitalizados), de ellos 31(67%) fueron mujeres, 15 (32.6%) hombres, 19 (47%) fueron obstétricas, con dos defunciones en este grupo de un total de 16 defunciones (tasa bruta del 22.5%). Por otra parte el promedio de edad fue de 39.8 años, y mediana de 36 años, la escala Apache II encontramos un promedio de 14, en 28 (61%) de los pacientes se utilizó ventilación mecánica en promedio por 10 días, con rango de 1 a 30 días, en relación a días de estancia el promedio



fue de 8.8 días, cifras que aparentemente son superiores en Argentina y Chile,⁹ no obstante que en nuestro país no se contaba con registro oficial de las defunciones por esta causa.

Poblacion con mayor riesgo

Una de las cosas más importantes al enfrentarse a la influenza, es conocer la población que se encuentra en mayor riesgo de complicaciones. Según estudio epidemiológicos sobre la influenza estacional o influenza H1N1 del 2009, las personas que se encuentran en mayor riesgo de complicaciones son:

- niños <5 años (especialmente <2 años)^{10,11}
- adultos \geq 65 años
- comorbilidades: EPOC, asma, cardiovasculares, renal, hepáticos, hematológicas, diabetes etc.¹²
- inmunosupresión
- embarazo o postparto (hasta 2 semanas postparto)
- mayores de 18 años que recibieron terapia con aspirina por tiempo prolongado
- obesidad mórbida (IMC \geq 40)
- residentes de asilos¹³

Existen registros en el HGR 110 IMSS, que el año 2009, durante la pandemia, se vio afectado en forma agresiva el grupo etario de 18 a 47 años con promedio de 39.8 años, (mortalidad más alta en este grupo etario), así como a embarazadas predominantemente de más de 20 semanas de gestación sin comorbilidades que, dicho sea de paso, en nuestro país representan un grupo prioritario de atención que nos obliga a mayor agudización de nuestros sentidos a la hora de detectarlas. Y por si esta epidemia no fuera poco, se registraron casos imbricados de dengue en sus distintas formas de manifestación.

Diagnóstico: manifestaciones clínicas y paraclínicas

El cuadro clínico es de curso abrupto, con fiebre intensa (93%), superior a 39 °C, que no cede con antipiréticos ni antimicrobianos habituales, con presencia de tos (94% de casos) irritativa, seca sin expectoración. La presencia de diarrea y vómito en el 25% de los pacientes y que es frecuente en niños, su presencia refleja un signo de alarma y mal pronóstico en adultos.^{1,14} En las pacientes obstétricas y aparentemente por modificaciones fisiopatológicas en su volumen circulante y que son características de este grupo de riesgo, es

fácil evolucionen a manifestaciones de edema agudo pulmonar, con francos datos clínicos de depresión de la función cardíaca¹⁵ y que por la necesidad de optimizar los recursos no siempre resulta posible documentarla. Del grupo de pacientes ingresadas en nuestra unidad el 85% manifestaron datos clínicos de edema pulmonar y hemorragia alveolar difusa.

A la luz de las evidencias actuales, los datos clínicos de dificultad respiratoria progresiva con frecuencia cardíaca (FR) de más de 30 por minuto y SpO2 de 90% o menos sin O2 suplementario, son elementos clínicos suficientes para considerar el ingreso a la unidad de cuidados intensivos.¹⁶ Sobre todo, porque los exámenes de apoyo especiales como la prueba rápida y el RT-PCR no representan elementos de apoyo para la toma de decisiones en forma rápida y objetiva,¹⁷ toda vez que el valor de la prueba rápida es solo de escrutinio y los resultados de PCR se reciben en forma tardía.

La progresión de la hipoxemia es muy rápida. Con mucha frecuencia, en 72 horas el cuadro de insuficiencia respiratoria se vuelve grave, con necesidad de altas concentraciones de oxígeno suplementario y rápidamente ventilación mecánica.¹ Que durante estos tres días bien puede ser CPAP con mascarilla (teniendo en cuenta el alto riesgo de contagio para el personal de salud, por la gran cantidad de aerosoles emitidos). Una vez instalada la insuficiencia respiratoria grave, es más prudente llegar a la ventilación invasiva.¹⁸

Los exámenes de apoyo diagnóstico son de poca utilidad a la hora de tomar una decisión clínica, dado que la negatividad de la prueba rápida no descarta la enfermedad y el RT-PCR en secreción nasofaríngea o bronquial y cultivo viral no es lo suficientemente rápido como para que contribuya a la toma de decisiones¹⁷ y, por otra parte, se reportan falsos negativos hasta en un 10% de los casos.^{19,20}

A todos estos datos, se agrega linfopenia en el 20% de los casos, trombocitopenia en reducido número, así como elevación notable de la LDH con disociación clínico-radiológica importante y un incremento de la CPK con cierto grado de disfunción renal,²¹ signos de que deberán ser considerados de gravedad.

La tomografía de tórax suele presentar extensas áreas de infiltrado alveolar e intersticial, con áreas de colapso pulmonar, zonas de opacidad y derrame pleural bilateral, en la embarazada es común ver hepato-esplenomegalia marcadas. En un número no despreciable de pacientes también se identifica derrame pericárdico de proporciones

variables, pero afortunadamente en la gran mayoría es de comportamiento leve.

Con frecuencia, las imágenes en la radiografía simple que denotan poco compromiso alveolar, no concuerdan con la Tomografía computarizada la cual muestra zonas de consolidación francas, derrame pleural bilateral y componentes predominantemente intersticiales²²

Manejo intrahospitalario de la influenza

Debido a que la insuficiencia respiratoria es la expresión clínica más prominente de la enfermedad se vuelve prioritario definir las estrategias de manejo de la misma. Medidas iniciales de tratamiento:

1. Toma de muestras exudado faríngeo para prueba rápida, que de ser negativa no descarta la enfermedad, a futuro habrá de establecerse la utilidad real de la misma, toma de RT-PCR (el 10% reporta falsos negativos, en casos especiales podría repetirse a los 10 días como medida para descartar actividad viral).^{19,20}
2. Cultivos de expectoración, aspirado bronquial o lavado bronco alveolar, orina y hemocultivo para descartar infecciones asociadas por bacterias u hongos.¹⁶
3. Cuando sea posible, solicitar perfil para estudio de neumonía atípica.
4. Debe proporcionarse oxígeno suplementario para corregir la hipoxemia según la gravedad (cánula nasal, mascarilla, mascarilla con reservorio, intubación con ventilación asistida).²³
5. Con clínica de espasmo bronquial, beta 2 inhalados en nebulizaciones cada 6 horas.
6. Medidas de higiene respiratoria para limitar atelectasias y favorecer expulsión de secreciones (fisioterapia pulmonar dos veces cada turno, ejercicios respiratorios con inspirómetro incentivado ciclos de 10 a 20 cada 2 horas respetando sueño fisiológico, o en su defecto xifón rústico elaborado en la propia unidad).²⁴
7. Ventilación no invasiva con mascarilla, con Presión Soporte (PS) suficiente para mantener frecuencia respiratoria menor de 30 en paciente sin afección pulmonar crónica y de 35 en aquel con antecedente de neumopatía crónica, teniendo en cuenta que la PS mínima es de 8 a 10 cm H₂O (necesaria para vencer espacio muerto mecánico y anatómico) con las limitantes de la ventilación no invasiva ya descritas previamente. Posiblemente dicha estrategia sea útil

del 1 al 3er. día de la enfermedad, pero si en la primera hora de iniciada no se establecen datos de mejoría, es mejor no retrasar la intubación y ventilación mecánica invasiva.¹⁸

Tratamiento empírico de la neumonía grave adquirida en la comunidad:

La etiología viral hasta antes de la pandemia de la influenza se consideraba como infrecuente, pero cuando ocurre, se asocia a infección bacteriana. En eventos previos de 61 pacientes con neumonía por Estafilococo, áureus mortalidad del 64%, se demostró evidencia de infección por virus de la influenza en el 52% de los casos, las infecciones poli microbianas pueden ocurrir hasta en un 6%.^{25, 26} Es factible durante una pandemia estas cifras se modifiquen, pero éstas evidencias justifican el tratamiento empírico con una cobertura amplia, que deberá orientarse con reportes de cultivos tomados a la brevedad posible, para muchos autores cobertura amplia no es sinónimo de “mejor tratamiento”, sino que este calificativo debería reservarse para aquel tratamiento que actúe de manera más enérgica contra el agente etiológico implicado.

Terapia antiviral

La terapia antiviral se recomienda tan pronto como sea posible administrarla en pacientes con confirmación o sospecha de influenza, principalmente aquellos que tienen enfermedad severa, complicada o progresiva, que requieran hospitalización. Así como también se recomienda lo más pronto posible en aquellos pacientes en alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionado con la edad, otros medicamentos que consuman, embarazadas, y personal de salud.²⁷ Los medicamentos antivirales son eficaces para la prevención de la gripe, y, cuando se usa para el tratamiento, pueden reducir la duración y gravedad de la enfermedad.²⁸ El tratamiento antiviral temprano puede reducir el riesgo de enfermedad grave o muerte relacionada con la influenza.^{28, 29, 30}

* **Oseltamivir:** (TAMIFLU: presentación capsulas de 75 mg, caja con 10) dosis convencionales para los pacientes adultos y jóvenes con peso igual o mayor de 40Kg con manifestaciones de leve a moderadas, serán de 75 mg vía oral o SNG cada 12 horas por 5 días, aquellos pacientes que no puedan ingerir el medicamento se puede diluir el mismo en jugo o en alimentos que deben tomarse al momento de la dilución, en nuestra unidad hemos seguido las recomendaciones de la sociedad de medicina intensiva

de España y empleamos dosis de 150 mg cada 12 horas por 10 días y si al descartar el tratamiento se aprecian síntomas de recaída se reinicia el tratamiento a dosis de 75 mg cada 12 horas por 5 días más. Los pacientes con depuración de creatinina de 10 a 30 ml/minuto recibirán dosis ajustada de 75 mg cada 2 días, no se recomienda para pacientes con depuración menor de 10 ml/min o en diálisis. En la paciente embarazada la elección deben ser zanamivir por su metabolismo de primer paso, que puede reducir el riesgo de efectos indeseables en el feto. Aunque en términos generales se acepta como seguro en el feto y no hay aun evidencia de que se excrete en la leche materna, por lo que se valora el riesgo/beneficio del tratamiento.^{28, 31-33}

Los efectos indeseables más frecuentes son náuseas (11%), vómitos y molestias gastrointestinales en el 8% de los casos, 1% trastornos psiquiátricos, 2% cefalea e insomnio, en nuestra unidad de los 46 pacientes que recibieron el fármaco, en 5 (10.8%) presentó alucinaciones, delirio de persecución y en un paciente trastorno psicótico, este último aún bajo tratamiento por Psiquiatría a 3 meses del egreso de hospital, en el resto de los casos, los efectos indeseables desaparecieron al interrumpir el tratamiento. Por otra parte, el efecto indeseable más común como son los gastrointestinales no es posible evaluarlo en forma objetiva porque la mayoría de pacientes permanecieron bajo sedación.³⁴

* **Zanamivir** : (RELENZA: presentación tabletas con dispositivo para inhalar, cada tableta con 5 mg, caja con 20) dosis de 10 mg inhalados cada 12 horas 5 días, especial atención hay que poner a la hora de aplicar el medicamento, ya que es común no se inhale la dosis completa, este es quizá uno de los inconvenientes del medicamento y el paciente con dificultad respiratoria no tiene la capacidad suficiente para inhalar la dosis indicada, por lo que el medicamento, no se recomienda cuando dicha dificultad está instalada. Por su metabolismo de primer paso es de elección en la paciente embarazada, pero si tiene dificultad respiratoria la elección es oseltamivir.³⁵

* **Peramivir**: es un inhibidor de neuraminidasa con efectos similares al oseltamivir y zanamivir, las dosis recomendadas son de 300 a 600 mg IV al día, los efectos indeseables más prominentes son fiebre, neutropenia, así como síntomas gastrointestinales, aún no demostrado que sea mejor que los actuales o bien que pueda llegar a ser una opción en casos de resistencia a oseltamivir, será difícil determinarlo toda vez que por cuestiones éticas es imposible llevar a cabo estudios experimentales prospectivos que demuestren si es o no una opción

en casos de resistencia. Lo que sí es ventajoso es su presentación intravenosa sobre todo en los pacientes intubados y bajo sedación en quienes es difícil el uso de la vía oral.^{34,36}

* **Amantadina y rimantadina**, inhibidores de la neuroaminidasa viral se han empleado con buenos resultados en pacientes con influenza estacional, in vitro se ha reportado resistencia por el virus de influenza A H1N1, pero aún falta por determinar si en la práctica y en nuestros pacientes, es útil la combinación de estos antivirales a la par de Oseltamivir y/o zanamivir, las dosis en adultos van de 50mg cada 8 horas y 100mg vía oral cada 12 horas respectivamente.

Debido a la resistencia en las cepas circulantes del virus de la influenza A, no se recomienda la amantadina ni rimantadina para el tratamiento antiviral o la quimioprofilaxis de la influenza A. Ambas están aprobadas por la FDA para el tratamiento y la quimioprofilaxis de las infecciones por el virus de la influenza A en adultos y niños de ≥ 1 año. Su uso en niños menores de 1 año no se ha evaluado adecuadamente.^{32,33}

* **Ribavirina** capsulas, a dosis de 400mg cada 8 horas por 6 días mínimo, ha mostrado ser eficaz en un buen número de infecciones virales incluyendo la influenza estacional, pero no hubo estudios que documenten si fue útil en la pandemia de 2009.³⁴

Terapia empírica con antibióticos³⁷

Debido a la dificultad que existe para definir la etiología de la neumonía, se vuelve necesario un esquema de antimicrobianos suficiente para cubrir empíricamente los patógenos más frecuentes (neumococo, incluidas las cepas con resistencia a betalactámicos como *L. pneumophila* e *H. influenzae* y a ciertos bacilos gram negativos aerobios, otros por su mecanismo de acción cumplen primordialmente funciones de moduladores de membrana.

* **Cefalosporina de 3era. Generación.**

CEFTRIAXONA 1 a 2 grs. IV cada 12 horas. Por 10 a 15 días. O bien cefotaxima 1 gr IV cada 8 horas por 10 a 15 días.

* **Quinolonas.**

Ciprofloxacino 500mg IV o vía oral cada 12 horas, o bien moxifloxacino 400mg vía oral o IV cada 24 horas, levofloxacino 500mg IV o vía oral cada 24 horas por 10 a 14 días, son de elección en casos de alergia a

cefalosporinas, en la paciente embarazada buscar otras opciones ya que las quinolonas están contraindicadas, porque afectan el disco de crecimiento fetal entre otros efectos indeseables a destacar. En estos casos una opción razonable sería claritromicina 500mg cada 12 horas IV o vía oral, asociado a Linezolid 600mg IV o vía oral cada 12 horas.

* **Macrólidos:** siempre asociada a cefalosporina o quinolona.

Claritromicina 500mg vía oral o de preferencia vía IV cada 12 horas por 10 a 14 días. Cuya función en los casos actuales, más bien es considerada como moduladora de membrana, sin embargo, todos sabemos la utilidad que tiene como antibiótico en el paciente con neumonía atípica por Legionella pneumophila, a la que, de confirmarse dicha etiología, se le podría agregar al tratamiento Rifampicina, la asociación del macrólido a la pauta empírica cubre también la posibilidad poco frecuente de gérmenes intracelulares.

Uso de esteroides³⁸

El beneficio de los corticoides en la neumonía comunitaria grave se ha demostrado básicamente en los pacientes con SIDA y neumonía por Pneumocystis carinii, en los cuales se encontró que disminuye la mortalidad, un estudio retrospectivo de un grupo de 15 pacientes con neumonía por virus varicela/zoster sugiere que también puede modificar y mejorar la evolución con su uso, lo mismo sucede en la tuberculosis miliar. Sin embargo es imposible ignorar los efectos indeseables de estos fármacos que a dosis altas o pulsos son predominantemente alteraciones del sodio y potasio, infecciones graves asociadas, hiperglucemia, pancreatitis, psicosis aguda y hemorragia gastro intestinal, si bien es cierto complicaciones no despreciables, si manejables en el contexto de una unidad de cuidados intensivos, la supresión adrenal se presenta con uso prolongado del esteroide y parece ser más común cuando es administrado con poca diferencia de tiempo entre dosis, que con dosis espaciadas como sucede cuando se indica en pulsos, por lo que creemos que el uso en pulsos por tres días, posteriormente 125 mg IV cada 8hrs por 5 días más, descenso progresivo y suspensión de los mismos en un promedio de 7 a 10 días, permite espaciar la dosis y ello reduce el riesgo de supresión adrenal, así como otros efectos indeseables a largo plazo. Nosotros en nuestra unidad al 76% de los pacientes ingresados por neumonía grave, compatible con influenza les ministramos pulso de metilprednisolona 1 gr al día por 3 días, seguidos de 125 mg IV cada 8 horas en terapia de

desescalación de la dosis por un promedio de 7 días. En un estudio retrospectivo a futuro podremos analizar la utilidad de dicha estrategia.

Otras terapias de inmunoestimulación han sido empleadas como es el caso de anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, vacunas específicas para neumococo, pseudomona aeruginosa, estimulación de macrófagos, neutrófilos entre otros.

La proteína C activada (XIGRIS) puede restaurar las alteraciones mayores producidas en la sepsis y la disfunción multiorgánica (el aumento de la coagulación, supresión de fibrinólisis y la inflamación excesiva) por sus propiedades anticoagulantes, profibrinolíticas y antiinflamatorias.

Estatinas³⁹

Se ha encontrado que las estatinas son promisorias por sus efectos pleiotrópicos sobre la función inmune endotelial y de replicación viral, además del efecto citopático y virulencia intrínseca de cada cepa, los virus de la influenza son potentes inductores de inflamación, a partir de la activación de la inmunidad natural, lo que induce una tormenta de citocinas, proceso responsable de las complicaciones y gravedad de la enfermedad y en especial de la lesión pulmonar aguda. El efecto antiinflamatorio e inmunorregulador de las estatinas es secundario a que mejoran la función endotelial y a que disminuyen la expresión de moléculas de adhesión endotelial y del factor tisular e incrementan la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico y finalmente los agentes inflamatorios a que llevan el factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6, interferón gama, y el ligando del CD40. Se han utilizado zimvastatina, atorvastatina a dosis de 80mg al día y en nuestro medio pravastatina 40mg al día. Por otro lado, sabemos que cuando se emplean como hipolipemiantes su acción empieza a manifestarse después del tercer día, por lo que no sabemos si este mecanismo de acción se traslada igual al paciente con neumonía grave por influenza, en cuyas condiciones sería tarde para bloquear la cascada de la inflamación descrita. Así mismo se tendrá que determinar, si dentro de los efectos indeseables como la miopatía, será determinante en la génesis de la polineuropatía del paciente grave, que es frecuente y de etiología multifactorial. De igual manera es necesario determinar cuántos pacientes llegarán a presentar rabiomólisis como consecuencia de la miopatía y ya de por sí con elevación en los valores de CPK y ello consecuentemente insuficiencia renal aguda.



Influenza en el embarazo

Las mujeres embarazadas constituyen un grupo poblacional con alto riesgo de sufrir complicaciones graves y aun mortales de tipo respiratorio si son infectadas por el virus A(H1N1), principalmente porque su sistema inmune se encuentra deprimido y su capacidad respiratoria se encuentra reducida, provocando un desequilibrio hemodinámico que afecta particularmente la función pulmonar en forma aguda y favorece la incidencia de neumonías y otras enfermedades respiratorias graves.¹⁵ Varios estudios basados en las experiencias de las pandemias de 1918 y 1957 demostraron que la mortalidad entre el grupo de embarazadas fue más elevada que, entre el grupo de no embarazadas, y que cerca de 50% de aquellas padecieron neumonía, que produjo la muerte a 27%, especialmente en el último trimestre de la gestación.^{40, 41, 42}

Se recomienda que la mujer embarazada con influenza confirmada o sospecha, reciba tratamiento con terapia antiviral, y tratamiento para la fiebre con acetaminofén.⁴³ El embarazo no debe ser considerado una contraindicación para el uso de Oseltamivir o Zanamivir.^{44, 45} Múltiples estudios han demostrado que las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de complicaciones de la influenza por la infección del virus H1N1 2009.^{40, 41, 42, 46}

LA MEJOR FORMA DE PREVENIR: La Vacunación

Fue esencial la vacunación para controlar la pandemia del 2009 por Influenza A H1N1; era poco probable que la vacuna contra la Influenza estacional otorgara protección total contra el nuevo virus causante de la Pandemia, sin embargo, hay estudios que orientan a que los pacientes vacunados con cepas de influenza estacional, cuando enfermaron el cuadro clínico fue más leve.⁴⁷ La cepa

utilizada en nuestro país en la campaña de Octubre a Diciembre del 2009, contiene tres cepas diferentes (un tipo de H1N1 del 2007 15 mcg, similar a la cepa euroasiática de 1990 la que sabemos es 94.5% similar en su cadena de neuraminidasa al virus H1N1 actual, tiene también 15 mcg de una cepa Uruguay H3N2/2007 y 15 mcg de cepas de influenza B)⁴⁸ por tal motivo fue factible que otorgara cierta protección contra el virus causante de la pandemia, por lo que volvió prioritario incentivar a la población que de acuerdo a los lineamientos de la campaña, acudan a sus centros de atención para ser vacunados. En respuesta a la Pandemia se desarrolló una vacuna nueva del virus de la Influenza A, con 15 mcg sin adyuvante de la cepa A/California/07/2009 (H1N1) la cual fue aprobada para su comercialización en China. Los estudios demuestran que son suficientes 0.25mL/0.5 mL, y solo en grupos menores de 12 años y mayores de 60 años podría ser necesario una segunda dosis, administrada a los 21 días de la primera dosis.⁴⁹ Entre los efectos indeseables más comunes es dolor en sitio de inyección, fiebre y ataque al estado general, existe un riesgo potencial a desarrollar entre uno y ocho casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré por millón de vacunas aplicadas dentro de las primeras seis semanas postvacunación,⁵⁰ toda vez que es un riesgo mínimo pero latente durante cualquier campaña de vacunación que incluya el intento de protegernos contra infecciones virales. Por ahora la recomendación es aplicar la vacuna, dado que el riesgo de enfermedad grave, es mayor que el de complicaciones inherentes a la vacuna. Se demostró que la vacunación contra la influenza fue la única manera con la que se pudo combatir a la pandemia, lo cual suma importancia a seguir con estas estrategias de prevención.

Contacto: Dra. Elva Wendoline Rojo Contreras

Cel 33 3105 4236. Correo electrónico: wendolinerujo3@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Alejandro Rodríguez a,b,* , Thiago Lisboa a, Emili Díaz a, Jordi Rello a y Cristóbal León c,d. De la seguridad a la prevención: gripe A (H1N1), un nuevo desafío para los intensivistas. *Medicina intensiva* 2009;33(6):265-266
- Older Age and a Reduced Likelihood of 2009 H1N1 Virus Infection. *N Engl J Med* 2009;361:20
- La gripe española. La pandemia de 1918-1919. B. Echeverri. CIS-Siglo XXI, Madrid, 1993.
- Osoreo Plenge F, Gómez Benavides J, Suarez Ognio L, Cabezas Sánchez C, Alave Rosas J, Maguina Vargas C. Un nuevo virus A/ H1N1, una nueva pandemia: Influenza un riesgo permanente para una humanidad globalizada. *Scielo. Acta Med Per* 26 (2) 2009
- Organización Panamericana de la Salud. Preguntas frecuentes sobre la Pandemia (H1N1) 2009. [monografía en Internet], 2009 [citado 11 de noviembre 2009], Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=es
- Alonso Reynoso, C. La influenza A (H1N1) y las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias. *Scielo Analytics Sep* 2009. ISSN 2448-5144versión impresa ISSN 1607-050X
- Seema Jain, M.D., Laurie Kamimoto, M.D., M.P.H., Anna M. Bramley, M.P.H., Ann M. Schmitz, D.V.M. Stephen R. Benoit, M.D., M.P.H., Janice Louie, M.D., M.P.H., David E. Sugerman, M.D., M.P.H., Jean K. Druckenmiller, B.S., S.M.(N.R.M.), Kathleen A. Ritger, M.D., M.P.H., Rashmi Chugh, M.D., M.P.H., Supriya Jasuja, M.D., M.P.H., Meredith Deutscher, M.D., Sanny Chen, Ph.D., M.H.S., John D. Walker, M.D., Jeffrey S. Duchin, M.D., Susan Lett, M.D., M.P.H., Susan Soliva, M.P.H., Eden V. Wells, M.D., M.P.H., David Swerdlow, M.D., Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H., Anthony E. Fiore, M.D., M.P.H., Sonja J. Olsen, Ph.D., Alicia M. Fry, M.D., M.P.H., Carolyn B. Bridges, M.D., Lyn Finelli, Dr.P.H., for the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team* Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–1879.
- Dabanch Jeannette. Influenza A (H1N1) 2009: pandemia en Chile. *Medwave* 2010 Abr;10(04):e4493 doi: 10.5867/medwave.2010.04.4493
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333--40.
- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31--40.
- Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005;294:2188--94.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jeringan DB. Prevention and Control of seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices- United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67 (No. RR-3):1-20 DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
- IMSS. Guía de práctica clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A (H1N1). 2009 ISBN: 978-607-7790-20-4
- Torres-Ramírez, A. La influenza pandémica A(H1N1) en mujeres embarazadas. 2010. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(2):121-127
- Soria J, Solari L, Cabezas C, Ticona E. Guía para el Manejo de Pacientes con la Nueva Influenza A(H1N1). *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(3): 349-57.
- Toro Montoya A, Aguirre Muñoz C. Influenza A: La clínica y el laboratorio. *Medicina & Laboratorio*, Volumen 15, Números 3-4, 2009.
- Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P y Ferrándiz-Sellés A. Utilización de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por virus H1N1. *Med Intensiva*. 2011;35(8):470-477
- Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 3 de abril de 2012;156(7):500-11.
- Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):394-409.
- Juan Carlos Neri Salvador,*,** Lina Marcela Barranco Garduño,** Héctor León Molina,** Alejandro Tovar Serrano,* Mario Enrique Rendón Macías,** Francisco Javier Flores Murrieta** . Factores predictores de defunción en pacientes con neumonía por influenza a H1n1. *Med Int Mex* 2011;27(5):421-428
- Carrillo Bayona J, Bacca Campillo H, Botero Gutiérrez M, Almonacid Araque J et al. Manifestaciones clínicas y radiológicas de infección respiratoria por virus de influenza A H1N1 Influenza A H1N1 virus respiratory infection: Clinical and radiological manifestations. *Infectio* Volume 18, Issue 1, January–March 2014, Pages 12-21
- Pan American Health Organization. Consideraciones y recomendaciones provisionales para el manejo clínico de la influenza pandémica (H1N1) 2009. Consulta de expertos de OPS/OMS. Julio 2009
- Pautas preliminares para las precauciones de aislamiento: prevención del contagio de agentes infecciosos en los ámbitos de cuidados de salud. Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Control de Infecciones en los Cuidados de Salud (HICPAC), CDC. Agosto 2009. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>

25. Banda-Lara M, Hidalgo-Loperena H, Rivera-Benitez C. Severidad de la neumonía asociada a influenza A H1N1: Evaluación de escalas de severidad. *Rev Med Hospital General de México*. Vol. 74. Núm. 1. páginas 3-8 (Enero 2011)
26. Sparo M, Delpech G, Schell C, De luca, M, Basualdo Farjat. Neumonías bacterianas bacteriémicas post-influenza. *SEDICI. Tercera Época; vol. 2, no 1. Octubre 2010*
27. Fiore A, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresse J, Uyeki T. Antiviral Agents, for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. *CDC, MMWR Recommendations and Reports/Vol. 60/ No.1. Enero 2011.*
28. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jeringan DB. Prevention and Control of seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices- United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep 2018;67 (No. RR-3):1-20 DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>*
29. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April--June 2009. *N Engl J Med 2009; 361:1935--44.*
30. Lee N, Cockram CS, Chan PKS, et al. Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may affect clinical outcomes. *Clin Infect Dis 2008; 46:1323--4.*
31. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA 2001; 285:748--54.*
32. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000; 355:1845--50.*
33. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 2000; 283:1016--24.*
34. Villa Grajeda KK, Gutiérrez Román EA, Guzmán Pantoja JE. Influenza AH1N1. *Terapéutica Farmacológica. ATEN FAM 2009; 16 (4-5)*
35. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 2000; 343:1282--9.*
36. Debra Birnkrant, M.D., and Edward Cox, M.D., M.P.H. The Emergency Use Authorization of Peramivir for Treatment of 2009 H1N1 Influenza. *N engl j med 2009; 361:23*
37. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos. Evidencias y Recomendaciones. Número de Registro: IMSS-234-09
38. Celica L. Irrazabal1, Abelardo A. Capdevila1, Carlos Sosa1, Et Al. Síndrome De Distres Respiratorio Agudo Utilidad De Los Corticoides1 *Medicina (Buenos Aires) 2004; 64: 250-256.*
39. Raúl Carrillo-Esper, Estatinas en influenza. Momento de un estudio clínico controlado. *Cir Ciruj 2009;77:351-352*
40. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA 2010; 303:1517--25.*
41. Creanga AA, Johnson TF, Graicer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol 2010; 115:717--26.*
42. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med 2009; 362:27--35.*
43. 209 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis 2008;14:95--100.*
44. Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998--2005. *Obstet Gynecol 2010;115:919--23.*
45. Harris J. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA 1919;72:978--80.*
46. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet 2009;374:451--8.*
47. CENAPRECE. Plan Nacional para la Prevención y Respuesta ante la Intensificación de la Influenza Estacional o ante una Pandemia de Influenza. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/emergencias/descargas/pdf/Plan_Nacional_Influenza.pdf
48. Talledo M, Zemaeta K. Los virus influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Rev. peru. biol. 16(2): 227 - 238 (Diciembre 2009) ISSN 1727-9933*
49. Macías-Richard C. Respuestas institucionales y corporativas a la pandemia de 2009. *América Latina ante los actores multinacionales en la producción de medicamentos. Desacatos, núm. 32, enero-abril 2010, pp. 63-88*
50. González-Duarte A, Ponde de León Rosales, S. Asociación del síndrome de Guillain-Barré y la vacuna de influenza A (H1N1). *Rev Fac Med UNAM Vol. 53 No. 2 Marzo-Abril, 2010.*