

LA INFLUENZA A H1N1 EN MÉXICO DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

María Luisa Ponce López

RESUMEN

La influenza A H1N1 es una infección viral de las vías aéreas, incluyendo el pulmón. Se transmite de persona a persona al hablar o por estornudos y puede ser confundido con cuadros gripales graves distintos a la influenza. Las mutaciones del virus de influenza se presentan generalmente fuera del periodo de diciembre a marzo cuando se presenta la influenza estacional y en algunos casos se puede identificar la exposición de animales portadores. Se conocen 3 tipos de virus A, B, C. El tipo A muta más rápidamente y tiene mayor flexibilidad antigénica. Las cepas H1N1 y H3N2 son las que circulan más comúnmente en la población humana. Los síntomas son: cefalea, tos, dolor faríngeo, ataque al estado general, dolor muscular y articular, hipertermia mayor a 38.5 °C, en ocasiones diarrea y vómito. Los medicamentos antivirales de elección son el oseltamivir y zanamivir tanto para profilaxis como tratamiento y se cuenta con pruebas diagnósticas específicas para descartar y confirmar los casos y acciones de intervención preventivas de primer nivel de atención. De diciembre de 2005 a febrero de 2009, el Centro de control de Enfermedades de Atlanta (CDC), reporto un total de 12 casos en humanos con influenza porcina y desde marzo de 2009 se confirmó la infección en humanos con una nueva cepa de virus (H1N1) en California, Texas y México. El presente trabajo tiene como objetivo describir las características de la influenza H1N1, epidemiología, prevención, tratamiento y su presencia en México.

Palabras Claves: *influenza A H1N1, cuadro clínico, tratamiento, prevención.*

H1N1 influenza A in Mexico. Diagnosis, treatment and prevention

ABSTRACT

H1N1 Influenza A is a viral infection of the airways, including the lung. It is spread from person to person by sneezing and talking, it can be mistaken for serious flu cases of other influenza. The influenza virus mutations usually occur outside the period from december to march when there is seasonal influenza and in some cases it is possible to identify the exposure of animals. Three types of virus are known, A, B, C. The type A mutates more quickly and has greater antigenic flexibility. H1N1 and H3N2 strains are the most commonly circulating in the human population. Symptoms include headache, cough, sore throat, malaise, muscle and joint pain, hyperthermia increased to 38.5 °C, sometimes diarrhea and vomiting. The choice of antiviral medications oseltamivir and zanamivir are both for prophylaxis and treatment and has specific diagnostic tests to rule and confirming cases and preventive intervention measures at the primary care level. From December 2005 to February 2009, the Center for Disease Control in Atlanta (CDC), reported a total of 12 human cases with swine flu, from March 2009 a human infection with a new strain of virus (H1N1) in California, Texas and Mexico was confirmed. The present article describes the features of H1N1 influenza, epidemiology, prevention, treatment and its presence in Mexico.

Key Words: *H1N1 Influenza A, clinical symptoms, treatment, prevention.*

ARTÍCULO RECIBIDO EL 01 DE OCTUBRE DEL 2009 Y ACEPTADO EL 03 DE NOVIEMBRE DEL 2009.

INTRODUCCIÓN

Un brote de gripe porcina en Fort Dix, New Jersey, EUA ocurrió en 1976, causó más de 200 casos con enfermedad seria en varias personas y una muerte. Más de 40 millones de personas fueron

vacunadas El programa fue detenido después de más de 500 casos de síndrome de Guillain-Barre, una enfermedad nerviosa, con parálisis, severa, fueron reportados 30 personas murieron como resultado directo de la vacunación. En Septiembre de 1988, una mujer de 32 años, embarazada, previamente sana, fue hospitalizada por neumonía después de ser infectada por gripe

porcina y murió ocho días después. De Diciembre del 2005 hasta Febrero del 2009, un total de 12 infecciones en humanos fueron reportadas de 10 estados en los Estados Unidos. Desde Marzo del 2009, 42 casos humanos confirmados de infección por una nueva cepa de virus de la influenza A (H1N1) en California, Kansas, ciudad de Nueva York, Ohio y Texas, han sido identificados pero se han recuperado (un caso requirió una breve hospitalización). Todos tienen el mismo modelo genético basados en pruebas preliminares. El virus se ha descrito como un nuevo subtipo de A/H1N1 no detectado previamente en cerdos ni en humanos. Muestras del brote en México, son semejantes a los aislamientos obtenidos de pacientes en los EUA¹.

A comienzos de marzo, una gripe que derivaba en muchos casos en problemas respiratorios afectó al 60% de los residentes de La Gloria, Veracruz, México. La Gloria está localizada cerca de una granja de cerdos que cría anualmente alrededor de un millón de estos animales. El propietario de la granja de cerdos, Smithfield Foods, declaró que no se han encontrado signos clínicos o síntomas de presencia de la gripe porcina en los animales propiedad de la compañía, ni en sus empleados y que la compañía administra rutinariamente la vacuna contra el virus de la influenza a su pira y la realización de análisis mensuales para detectar la presencia de la gripe porcina.

El día 21 de abril, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos dieron la voz de alarma a los medios acerca de dos casos aislados de una nueva gripe porcina. Los dos primeros casos confirmados fueron dos niños residentes en los Estados Unidos (una niña de 9 años en el condado de Imperial, California y un niño de 10 años en el condado de San Diego) que enfermaron el 28 y 30 de marzo respectivamente, no habiendo tenido ningún contacto con cerdos ni antecedentes de haber viajado a México. La primera muerte debida a la gripe ocurrió el 13 de abril, cuando una mujer diabética natural de Oaxaca murió por complicaciones respiratorias. Se enviaron algunas muestras al CDC y a Winnipeg (Canadá) desde México el 21 de abril que dieron positivo en gripe porcina y se relacionaron rápidamente con el aumento de la gripe tardía. Algunos casos en México y los Estados Unidos fueron identificados por la Organización Mundial de la Salud como una nueva cepa del H1N1². Los primeros casos de influenza en México se detectaron el 11 de abril en el estado mexicano de Veracruz. Al mes se extendió por varios estados de México, Estados Unidos y Canadá, para exportarse a partir de entonces, con aparición de numerosos casos en otros países de pacientes que habían viajado a México y Estados Unidos. Se han constatado pocos casos de contagios indirectos, de personas que no han estado en dicha región, que se han dado en España, Alemania, Corea del Sur y Reino Unido. En marzo y abril de 2009, se detectaron más de 1000 casos sospechosos de gripe porcina en humanos de México y del Suroeste de Estados Unidos. También se notificaron casos en los estados de San Luis Potosí, Hidalgo, Querétaro, Estado de México y Distrito Federal^{1,2}.

VIRUS A (N1H1)

Se trata de un microorganismo formado por una cadena de ARN simple, generalmente rodeado por una membrana que lo encapsula y protege, se parece mucho al virus habitualmente causante de la gripe humana y su representación podría ser algo semejante a lo que se presenta en la Figura 1, que puede ayudar para conocer un poco más la gripe humana, de manera sencilla y fácil de entender.

La diferencia entre la gripe A (N1H1) y la gripe humana habitual en nuestro entorno es que el tipo de virus parece proceder de la especie porcina, y que según la información que se ha ido recabando puede tener características del virus humano y del virus aviar, por una compleja mutación (quizás un apunte poco conocido es que las características genéticas porcinas son muy parecidas a las humanas, por eso se insiste en la posibilidad de contagio cruzado, es decir el cerdo puede contagiar al hombre con su virus específico o reagrupado con el aviar y/o el humano, y viceversa, puede ser que el cerdo sea contagiado por el hombre)³ (Figura 1).

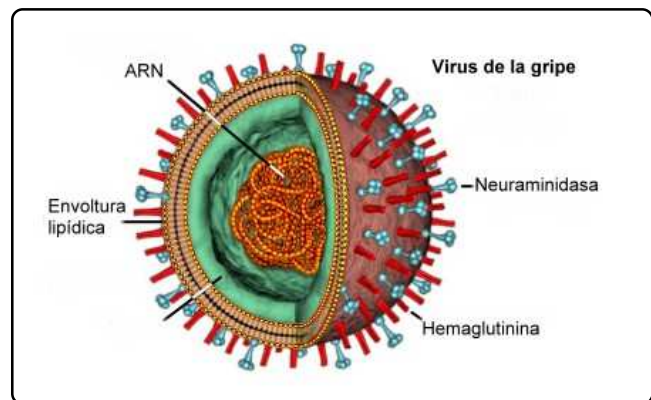


Figura 1.

Variedad del virus

Cuando se produce un cambio antigénico en los virus influenza A, estos son causantes de gripe con brotes más graves y extensos y producen epidemias globales o pandemias que han ocurrido en ciclos de diez-quince años desde la aparición de la pandemia de 1918. Las variaciones antigénicas menores en los virus influenza A y en los Influenza B (y en mucha menor medida los Influenza C) llevan a producir las gripes estacionales y que se dan casi todos los años con extensión variable y generalmente menos grave³.

La tasa de morbilidad o proporción de personas con enfermedad en la región afectada por Influenza A son muy variables, pero de forma general oscilan entre 10 y 20% de la población general. Las cepas H1N1 que han circulado en los últimos años se considera que han sido menos virulentas intrínsecamente, causando una enfermedad menos grave, incluso en sujetos sin inmunidad al virus, por lo que existen otros factores no precisados para la gravedad,^[81] no llegando a producir pandemias, sino únicamente epidemias. La última pandemia de Influenza A (por

subtipo H3N2) se dio en 1968-1969 (Gripe de Hong Kong) con unas condiciones sociosanitarias diferentes a las actuales. Se sabe que el virus causante de la gripe porcina no se transmite consumiendo carne de cerdo infectado, ya que el virus no resiste altas temperaturas como las empleadas para cocinar alimentos.

Definición de la influenza

Es una enfermedad respiratoria aguda causada por alguno de los tres tipos de virus de la influenza que se conocen: A, B y C. El tipo A se subclasifica según sus proteínas de antígeno de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de la cual depende su capacidad para provocar formas graves del padecimiento. El virus pertenece a la familia de Orthomyxoviridae, tiene ARN como material genético, con un tamaño de 80-200 nm (0.08–0.12 µm).

Nombre: virus de la influenza. Tipo: tipo A, tipo B o tipo C. Subtipo: el tipo A puede presentarse en hasta 144 combinaciones, desde H1N1 hasta H16N9 ya que se han detectado 16 hemaglutininas (H) y 9 neuroaminidasas (N).

Desde el punto de vista de la salud pública, el de mayor importancia es el virus de la influenza tipo A, que tiene la capacidad de infectar a humanos y algunas especies de animales tales como aves, cerdos, tigres, entre otros.

Grupos poblacionales en riesgo

Los estudios epidemiológicos muestran que en los brotes epidémicos de influenza hay cambios en los grupos de edad afectados a diferencia de los observados en los brotes estacionales. La mortalidad depende de los tipos y subtipos de los virus y de la inmunidad preexistente de la población, en los brotes epidémicos se aprecia una mayor tendencia de mortalidad en los adultos jóvenes, y este riesgo de mortalidad se ve aumentado con mayor frecuencia en todas las edades que presenten condiciones médicas preexistentes como insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad coronaria, asma, EPOC, inmunosupresión o enfermedades hepáticas crónicas⁴ (Tabla 1).

Periodo de incubación

El periodo de incubación generalmente es de 1 a 4 días, con un promedio de 2 días.

Periodo de transmisión

Los adultos pueden contagiar el virus desde un día previo al comienzo de los síntomas y hasta 7 días después, los niños pueden transmitirlo durante un periodo de hasta 14 días, posterior al inicio de los síntomas⁵.

Mecanismos de transmisión de la Influenza⁵

El virus de la Influenza, en general, se trasmite de persona a persona, por las gotas de saliva o de secreciones respiratorias que viajan por el aire cuando una persona tose, estornuda o escupe. También se transmite al contacto con la mano

Característica	Grupos poblacionales en riesgo
Edad	> 60 años < 5 años
Enfermedad crónica o debilitante	Cardiopatías Enfermedad respiratoria crónica Diabetes mellitus Cáncer Condiciones con depresión inmunológica (desnutrición, diabetes, padecimientos respiratorios crónicos, cáncer, VIH SIDA, entre otras)
Otras condiciones	Gestación
Exposición laboral	Personal de salud
Otras exposiciones	Personas que viajan a las áreas afectadas

Tabla 1. Grupos poblacionales en riesgo.

contaminada y mediante el uso común de utensilios u objetos contaminados.

Dos de las formas más comunes de adquirir la enfermedad son:

a) Por transmisión de persona a persona, cuando las personas están enfermas o infectadas:

- Al estornudar o toser frente a otras personas sin cubrirse la boca o nariz a una distancia menor a 1.80 metros.
- Al compartir vasos o utensilios o alimentos con otras personas.
- Al dar la mano contaminada luego de estornudar o toser, o dar beso en el saludo.

La transmisión que se produce entre una persona infectada y otra susceptible es en circunstancias en las que hay un contacto íntimo entre un enfermo y su cuidador o acompañante sin que medie entre ellos protección alguna de las vías que servirían de puerta de entrada. Puede ser limitada cuando solo se produce en pequeños grupos o clúster muy conectados entre sí en términos de espacio y tiempo.

Transmisión sostenida: Cuando la enfermedad se transmite de persona a persona de forma que pueden producirse brotes comunitarios sostenidos, es decir sin límites en el tiempo ni el espacio.

b) Por tocarse ojos, nariz o boca con las manos que antes han tocado superficies infectadas con el virus. Este tipo de

VERTIENTES

virus se aloja en la saliva de las personas y también la superficie de las cosas, por ejemplo: Pasamanos, manijas y barandas, pañuelos desechables, telas, etc.

Área afectada: es la localización geográfica para la cual la OMS, específicamente, ha decretado medidas de salud pública bajo las regulaciones establecidas en el RSI-2005.

Definiciones de casos para la vigilancia epidemiológica de gripe por el virus de influenza A (H1N1). Basado en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁻⁹

Descripción de caso clínico: Enfermedad febril-respiratoria aguda (fiebre >38°C) con un espectro clínico de enfermedad entre forma leve y neumonía.

Caso sospechoso de infección por virus de influenza de tipo A (H1N1): Individuo que reúna al menos dos de los siguientes síntomas:

- Aparición de fiebre súbita superior a 38° C
- Tos
- Cefalea
- Mialgias y artralgias
- Dolor de garganta
- Estornudo
- Puede presentarse vomito o diarrea
- Disnea o dificultad respiratoria grave con necesidad de hospitalización
- Fallecido por una IRA (insuficiencia respiratoria aguda) grave sin causa aparente
- Contacto con personas que hayan padecido la enfermedad

Ante la sospecha de un caso de Influenza no se deben tomar medicamentos sin indicación médica.

Caso probable de infección por virus de influenza de tipo A (H1N1): individuo que resulte positivo para influenza tipo A o A (H1) por PCR en tiempo real, prueba rápida o inmunofluorescencia y cumpla los criterios de caso sospechoso.

Caso confirmado de infección por virus de influenza de tipo A (H1N1): individuo que cumpla los criterios clínicos y epidemiológicos de caso sospechoso de infección por virus de influenza porcina de tipo A (H1N1) y que resulte confirmado por el Laboratorio Nacional de Referencia de Influenza por una o más de las siguientes pruebas:

- Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (RT-PCR)
- Cultivo de virus
- Aumento en 4 veces del título de anticuerpos neutralizantes específicos frente al virus de la Influenza Porcina A(H1N1)

La persona que presenta el cuadro clínico y además se ha demostrado la presencia del virus mediante exámenes de laboratorio.

Cuadro clínico^{10,11,12}.

Fiebre superior a 38° C

Cefalea

Dolor y ardor faríngeo

Mialgias y artralgias

Tos

Estornudos

Rinorrea y congestión nasal

Astenia, adinamia e hiporexia

Dificultad para respirar o respiración rápida

Algunas veces puede presentarse vómitos y diarrea

Otras definiciones importantes:

Contacto: Haber cuidado, vivido con, o tenido contacto directo con secreciones respiratorias o fluidos corporales de un caso sospechoso o confirmado de influenza A (H1N1).

Conglomerado de casos: Situación.

Cuando aún no existe ningún caso confirmado de Influenza A (H1N1)¹². (En esta fase, cuando aún NO se presentan casos confirmados de Influenza A (H1N1) debemos:

1. Promover medidas preventivas

- Al toser o al estornudar cubrirse la boca y la nariz con pañuelos desechables, papel higiénico o con la parte interna del codo. Nunca cubrirse con las manos.
- Lavarse las manos con agua y jabón frecuentemente.
- Arrojar los pañuelos utilizados al basurero y no escupir en el suelo.
- No compartir alimentos, vasos ni cubiertos.

Medidas Preventivas en inmuebles

- Asegurar el acceso al agua y el jabón en todos los servicios públicos
- Mantener limpias y desinfectadas las superficies de contacto y objetos de uso común como: manijas, barandales, teléfonos, equipo de cómputo, etc.
- Ventilar y permitir la entrada del sol a las aulas, casas, cuartos, sitios cerrados.

Signos de alarma en el caso de un enfermo grave para referirlo al hospital

Desde este momento se deberá vigilar con mucho cuidado a los pacientes que presenten infecciones de vías respiratorias.

Los enfermos graves se reconocen por fiebre alta y alguno de los siguientes datos de alarma¹² (Tabla 2):

Adultos	Niños
Dificultad para respirar	Fiebre alta y dificultad para respirar
Vómito o diarrea persistentes	Aumento de la frecuencia respiratoria
Trastornos del estado de conciencia	Entre 2 y 11 meses: más de 50 respiraciones por minuto
Deterioro agudo de la función cardíaca	Entre 1 y 5 años: más de 40 respiraciones por minuto
Agravamiento de una enfermedad crónica	Rechazo a la vía oral
	Irritabilidad y/o convulsiones
	Trastornos del estado de conciencia

Tabla 2. Signos de alarma del enfermo grave.

Tipo de paciente	Referencia	Tratamiento
Sano, sin sintomatología respiratoria	Domicilio	Medidas de control de infecciones
Sintomatología respiratoria no compatible con influenza	Domicilio	Sintomático y control de infecciones considerar el oseltamivir
Caso probable de Influenza por definición operacional de caso sin enfermedad crónica agregada	Aislamiento domiciliario estricto Aislamiento	Sintomático y oseltamivir
Caso probable de Influenza por definición operacional de caso con enfermedad crónica agregada sin complicaciones pulmonares	Unidad médica hospitalaria con aislamiento estándar	Compensación de enfermedad crónica y complicaciones y oseltamivir
Caso probable de Influenza por definición operacional de caso con enfermedad crónica descompensada y/o complicaciones pulmonares	Unidad médica hospitalaria con aislamiento	Medidas de control de infecciones

Tabla 3. Acciones básicas en unidades de atención médica.

Acciones básicas en unidades de atención médica¹².

Con respecto a las acciones de Vigilancia Epidemiológica, el epidemiólogo deberá de notificar de los casos y contactos con datos clínicos de sospecha y confirmados a las instancias pertinentes (Tabla 3).

USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA NUEVA GRIPE PANDÉMICA A (H1N1)^{13,14,15,16,17}

Guía para los profesionales sanitarios cuya actividad se desarrolla, fundamentalmente, en la asistencia clínica comunitaria.

Obtención, conservación y transporte de las muestras

Un diagnóstico correcto se basa en obtener la muestra más adecuada. El requisito principal de la muestra es contener el mayor número posible de células epiteliales, por ser las células en las que, fundamentalmente, se replica el virus.

1. Tipos de muestras

Con mejor rendimiento diagnóstico:

- frotis de nasofaringe
- lavado o aspirado nasofaríngeo rendimiento diagnóstico

Menor rendimiento diagnóstico:

- frotis nasal
- frotis faríngeo

Si se efectúan los dos simultáneamente se obtiene un rendimiento mayor.

Muestras inadecuadas:

- moco
- saliva

2. Toma de muestra

2.1 Frotis nasal, faríngeo y nasofaríngeo

- Utilizar una torunda flexible. Se recomienda el empleo de torundas especiales con un polímero con alta capacidad de absorción y con medio de transporte incluido. Es importante señalar que no deben utilizarse torundas de alginato y/o con soporte de madera.
- Se recomienda proveerse de sistemas especiales para virus (medio de transporte de virus). La utilización de medios de transporte convencionales para bacterias se considera una opción subóptima.
- Introducir la torunda en la cavidad pertinente y rotarla dos o tres veces.
- Dejar la torunda dentro de la cavidad por un tiempo no inferior a 5 segundos, para asegurar una absorción óptima. Agitar la torunda en el interior del líquido (medio estabilizador) para conseguir una buena dispersión del exudado obtenido.
- Romper la torunda por una muesca al efecto, o cortarla con tijeras, desechar la parte superior en un contenedor para residuos biológicos, manteniendo la parte inferior (torunda) dentro del líquido (medio de transporte). Cerrar bien el tubo al finalizar la operación.

VERTIENTES

- Si no se realiza toma nasofaríngea, es pertinente realizar toma nasal y faríngea e introducir ambas torundas en un mismo medio de transporte.
- Es obligatorio identificar correctamente la muestra y remitirla, sin demora, al laboratorio, junto con la solicitud de realización de la prueba diagnóstica.
- Introducir la muestra y la solicitud en los contenedores normalizados para el transporte.

2. 2 Aspirado nasofaríngeo

Utilizar los recipientes y dispositivos existentes para tal efecto.

3. Conservación y transporte

- Períodos no superiores a 48-72 horas: refrigeradas a 4° C. El transporte también será refrigerado (acumuladores de frío).
- Períodos superiores: congeladas, preferiblemente a -70° C.
- Se recomienda mantener la congelación durante el transporte.

4. Condiciones de bioseguridad

Para el transporte y la manipulación de las muestras, se deben seguir las recomendaciones específicas de un nivel de bioseguridad 2.

Detección de antígenos virales (pruebas rápidas)

La prueba rápida para la detección del virus de la influenza A y B se realizan en 15 minutos y comparado con el estándar de oro tiene una sensibilidad de 83% a 96% con un valor predictivo positivo para la prueba de Quickvue de 98% y valor predictivo negativo 94%. La prueba rápida consiste en detección de un antígeno proteico de la influenza A o B. El inmunoanálisis óptico permite la detección visual directa del cambio de coloración. El resultado es positivo cuando aparece el cambio de coloración a la especificación de acuerdo al catálogo de la prueba¹⁴. Las pruebas rápidas de diagnóstico presentan una sensibilidad por arriba del 90% para identificar influenza A en muestras nasofaríngeas comparado con el cultivo viral. Ante la sospecha de un cuadro clínico sugestivo de infección se recomienda realizar la prueba rápida. Aunque algunos autores reportan baja sensibilidad para detectar influenza porcina, en comparación con otros métodos diagnósticos ya que puede dar resultados falsos negativos. Esta se recomienda como prueba de escrutinio ante un brote epidémico^{13,14,15,16,17,18}.

Componentes del virus que se detecta.

Antígenos virales, generalmente moléculas que se encuentran en la superficie del virus (hemaglutinina y neuraminidasa). Las pruebas comerciales detectan los virus tipo A y B por separado, o conjuntamente.

Tipo de ensayo:

Generalmente, inmunocromatografía capilar y enzimo-inmunoanálisis de membrana.

Tiempo de realización:

15-20 minutos.

Sensibilidad de la prueba: es variable, dependiendo de varios factores:

- fabricante, no todas las sistemas son comparables.
- tipo de muestra obtenida y su calidad (para esta técnica la muestra más idónea es el aspirado nasofaríngeo).
- si detecta los tipos A y B, puede variar para cada uno de ellos.
- la experiencia de cada laboratorio, dependiendo de los pacientes muestreados, la época del año en que se realiza, etc. En épocas de epidemia estas pruebas alcanzan su mayor sensibilidad y valor predictivo positivo

Especificidad de las pruebas. También es variable, dependiendo de:

- a. La calidad del antígeno utilizado.
- b. La experiencia del operador.

Ventajas:

- a. Puede realizarse de forma individual, útil como prueba de urgencia.
- b. Alta especificidad.

En las actuales circunstancias epidemiológicas (pandemia; julio de 2009) la detección positiva de virus influenza A tiene una elevada probabilidad de que se trate del nuevo virus A (H1N1), aunque deba ser confirmado con posterioridad.

La positividad para virus influenza B descarta razonablemente una infección por virus A (H1N1)

Inconvenientes:

- a. Sensibilidad baja. En el caso de la nueva gripe A (H1N1), se considera que no son útiles como prueba de cribado. Un resultado negativo no excluye la presencia de un cuadro clínico de gripe.
- b. Los ensayos existentes no diferencian entre la gripe A (H1N1) estacional y la nueva gripe por el virus A (H1N1), por lo que toda positividad debe ser confirmada. ¿Cuándo utilizarlas?: Dada su baja sensibilidad, no se recomienda su uso generalizado. Pueden emplearse en la confirmación urgente de casos de alto riesgo, pero se deben conocer bien sus limitaciones. Un resultado negativo no excluye la presencia de un cuadro clínico de gripe.

Técnicas de amplificación genómica basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁸

La idea de replicar secuencias de ADN *in vitro* de la misma manera que los seres vivos, comenzó en los 70s con procedimientos que tardaban muchas horas. No fue hasta 1983 cuando Kary Mullis ideó un método con enzimas de bacterias de aguas termales capaces de resistir las altas temperaturas necesarias para desnaturalizar el ADN y así exponer las hebras permitiendo su replicación. Mullis ganó el Premio Nobel por su diseño de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un procedimiento que revolucionó la biología y la medicina. Como la PCR necesita obligatoriamente que el molde sea ADN, para

la amplificación de ARN se ideó un paso anterior de transformar este ARN en ADN, tal como hacen los virus ARN, utilizando una enzima denominada transcriptasa reversa (RT), así nació la PCR reversa o mejor conocida como RT-PCR. El descubrimiento de la RT valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a David Baltimore y Howard M. Temin. Uno de los problemas de la PCR convencional era la dificultad en realizar la cuantificación absoluta de los ADNs amplificados, lo cual se resolvió en 2000 con la introducción de la PCR en tiempo real (o PCR cuantitativa).

Además de los dos cebadores (o primers), nucleótidos sustratos, iones, ADN molde y ADN polimerasas, la PCR en tiempo real utiliza una sonda (probe) de hidrólisis unida a dos fluorocromos que hibrida en la zona intermedia entre el cebador directo (forward primer) y el inverso (reverse primer). Cuando se amplifica el ADN, la sonda permanece intacta y genera una señal fluorescente, la cual es cuantificable. Otras características de la PCR en tiempo real es su alta sensibilidad que disminuye el riesgo de falsos negativos y su rapidez que ayuda a tener menos probabilidad de contaminación y los consecuentes falsos positivos.

El protocolo del CDC de Atlanta para la detección y caracterización del virus Influenza A H1N1 es un rRT-PCR (r = tiempo real, RT = transcriptasa reversa, PCR; en corto 'PCR reversa en tiempo real') por ser un virus ARN. Esta prueba contiene además de la sonda de hidrólisis, un cebador denominado InfA para la detección universal de los virus Influenza A, un cebador y una sonda denominados swInfA que amplifican e identifican respectivamente a los virus Influenza A, y un cebador y una sonda denominados SwH1 para ampliar e identificar a los virus Influenza H1. La prueba PCR es el medio para confirmar la infección por el virus de la influenza A/H1N1, es aislado del virus (cultivado) y al menos la secuenciación parcial o total del genoma¹⁸.

Componente del virus que detecta:

Ácidos nucleicos.

Tipo de ensayo:

El más recomendable es la PCR en tiempo real, asegurándose que el ensayo comercial es capaz de detectar el nuevo virus de la gripe A (N1H1).

Tiempo de realización:

3-4 horas.

Sensibilidad de la prueba:

No está suficientemente evaluada, y depende de varios factores, tales como:

- Sistema de extracción del material genético del virus a partir de la muestra
- La propia técnica: no todas las técnicas de PCR son equivalentes de la experiencia de cada laboratorio.

- La muestra a evaluar: tipo de paciente, situación epidémica, etc.
- Patrón de referencia. Algunos datos preliminares sugieren que podría incrementar en un 20-30% los resultados de positividad respecto al cultivo celular.

Especificidad de la prueba:

No está evaluada adecuadamente, y depende también del tipo de muestra y de la experiencia de cada laboratorio; en la actual situación epidémica, y en un laboratorio de Microbiología experimentado, puede asumirse que superará el 98%.

Ventajas

- Sensible y específica.
- Rápida, aunque debe tenerse en cuenta que esta rapidez, en la práctica, dependerá de la disponibilidad de equipos humanos organizados y bien entrenados y del volumen de muestras a procesar.
- Algunas variantes técnicas permitirían la cuantificación de la carga vírica.

Inconvenientes:

- Requiere equipo especializado.
- Requiere de la existencia y disponibilidad de microbiólogos bien entrenados.
- Detecta genoma viral, pero no informa si exista viabilidad del virus, por lo que no se recomienda para monitorear tratamientos, ni evaluar la respuesta clínica.

¿Cuándo utilizarla? Puede ser utilizada como prueba diagnóstica básica si:

- La técnica utilizada es capaz de detectar el nuevo virus A (H1N1).
- Existe una organización interna que permita obtener resultados rápidos, sin demoras externas a la técnica.

Cultivo viral

Componente del virus que se detecta

Partículas víricas viables.

Tipo de ensayo

Cultivo en líneas celulares primarias tipo Madin-Darby (MDCK). Otras líneas celulares pueden soportar el crecimiento, pero su eficiencia es menor. La experiencia con el virus de la nueva gripe A (H1N1) es corta.

Tiempo de realización:

El nuevo virus de la gripe A (H1N1) crece en 24-48 horas.

Sensibilidad de la prueba:

Depende del tipo de paciente y de la obtención de una buena muestra. Datos preliminares sugieren que, en casos graves, en los que se supone una elevada carga vírica, la sensibilidad es cercana al 100%. En casos menos graves, se apunta que la sensibilidad podría no superar el 70% tomando como referencia los métodos moleculares más sensibles.

Especificidad de la prueba:

Por definición, el aislamiento en cultivo denota la presencia de virus de la gripe en la muestra. En las actuales circunstancias epidemiológicas (julio 2009), si se utilizan métodos de tipificación del cultivo, y se detecta virus A, la probabilidad de que se trate del nuevo virus A (H1N1) es cercana al 100%.

Ventajas:

Permite secuenciar y tipificar el virus, realizar estudios de sensibilidad a los antivirales.

Detecta la presencia de virus viables, aunque no está demostrada la utilidad de esta prueba para la monitorización de la respuesta clínica.

Inconvenientes.

Tiempo de obtención de resultados superior a 24 horas. La sensibilidad podría ser insuficiente en casos leves o moderados.

Detección de la respuesta inmunitaria humoral específica**Componente del virus que detecta:**

Anticuerpos frente a la hemaglutinina del virus en el suero de un paciente.

Tipo de ensayo:

Serológico.

Tiempo de realización:

Requiere, al menos, una jornada laboral.

Limitaciones:

- Escasa utilidad real en la práctica clínica, y también en la actual situación epidemiológica.
- Necesidad de evaluar muestras de sueros en pares, obtenidas con 14 días de diferencia (diagnóstico retrospectivo).
- No distingue el tipo de virus infectante, salvo que se trate de pruebas específicas sólo al alcance de centros especializados.

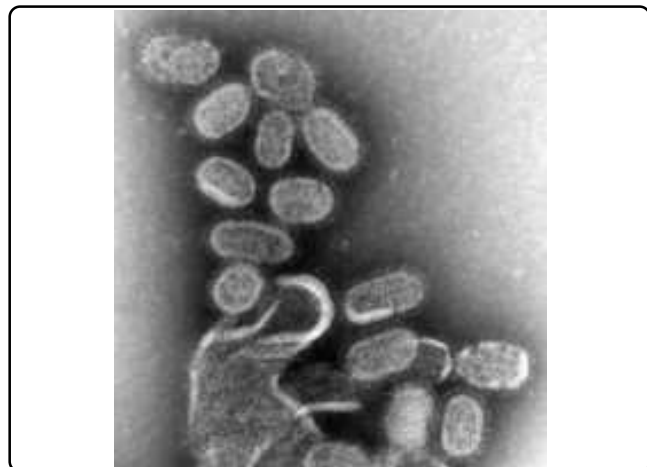


Figura 2.

Utilidad: Permite realizar estudios epidemiológicos. En análisis retrospectivos, permite establecer un diagnóstico clínico en ausencia de las muestras que permitan el aislamiento viral o la detección de sus antígenos o ácidos nucleicos. (Figura 2)

Toma de muestras

Tomar las siguientes muestras a todo caso probable en tanto no se indique lo contrario:

- Exudado nasofaríngeo o faríngeo (en todos los casos) con aplicador de rayón o dacrón, con mango de plástico
- Lavado bronquioalveolar
- En su caso, muestra de tejido pulmonar post mortem

MANEJO CLÍNICO DE ADULTOS Y NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS¹²

Los escenarios para el manejo clínico de pacientes adultos y niños mayores de 5 años se harán con las siguientes consideraciones:

1. Caso sospechoso con presentación clínica sin signos de gravedad

- Tratamiento en domicilio con Oseltamivir
- Manejo de síntomas: hidratación adecuada y antipiréticos (contraindicado el uso de Ácido acetilsalicílico en menores de 19 años)
- Lavado frecuente de manos y medidas de higiene general
- Aislamiento en domicilio durante 7 días. Indicación de usar mascarilla cada vez que deba salir de la habitación.
- Consultar precozmente ante agravamiento de síntomas.

2. Caso sospechoso con presentación clínica con signos de gravedad:

Criterios de gravedad: Taquipnea: FR > 26 x minuto, Hipotensión: PAS < 90 mmHg, Disnea, Cianosis, Hipoxia: saturación de O₂ < 90 por oxímetro de pulso, respirando aire ambiental

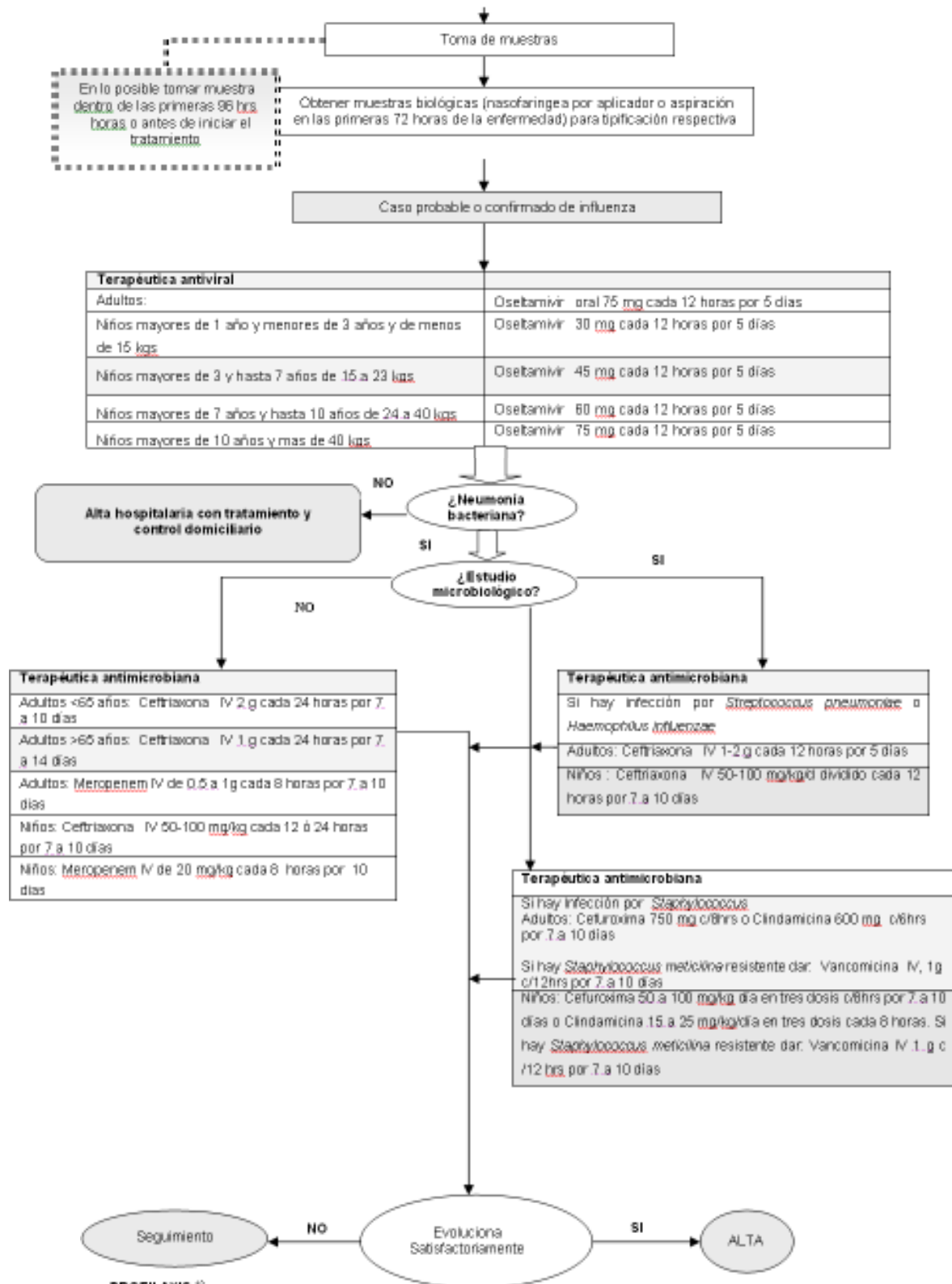
- Hospitalizar
- Estudio con IF o test pack si la técnica está disponible localmente
- Tomar PCR, o laboratorio validado
- Iniciar tratamiento inmediato con Oseltamivir

MANEJO CLÍNICO EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS**1. Caso sospechoso, de presentación clínica sin criterio de gravedad**

- Tratamiento sintomático en domicilio.
- Contraindicado el uso de Ácido Acetilsalicílico.
- Lavado frecuente de manos y medidas de higiene general.
- Aislamiento en domicilio por 7 días. Indicación de usar mascarilla cada vez que deba salir de la habitación.
- Educación en consultar nuevamente y en forma precoz frente a agravamiento del cuadro clínico.

Se incluye para tratamiento con Oseltamivir todo niño que consulta sin criterio de gravedad pero que: Tenga contacto en

MANEJO FARMACOLOGICO ¹².



PROFILAXIS ¹².

En caso de contacto de alto riesgo sin protección y contactos cercanos con enfermedades concomitantes, se iniciará la profilaxis con oseltamivir en dosis de 75mg cada 24hrs. Por 10 días para adulto. En niños se utilizará la mitad de la dosis terapéutica cada 24 hrs. durante 10 días.

+ Ante un caso probable, no espere respuesta del laboratorio, inicie el tratamiento con antivirales.

** Estos esquemas deberán adecuarse a las condiciones, al estado clínico del paciente y a los resultados de laboratorio y gabinete.

VERTIENTES

su grupo intradomiciliario con una embarazada y o un inmunocomprometido.

ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFLUENZA^{19,20,21}

Existen diferentes tipos de medicamentos para el tratamiento de la Influenza, entre estos los inhibidores de la neuraminidasa (Oseltamivir y Zanamivir) y los adamantanos (Amantadina y Rimantadina). Entre los adamantanos, Amantadina es la más utilizada.

El nuevo virus A H1N1 es susceptible a los inhibidores de la neuraminidasa por lo tanto son los medicamentos de elección para su tratamiento, cuando éste está indicado.

Zanamivir:

Se recomienda su uso en tratamiento y profilaxis de Nueva Influenza A H1N1 en embarazadas por su acción local y también en pacientes que presenten intolerancia a Oseltamivir y en pacientes con sospecha de Influenza estacional.

Dosificación para tratamiento de adultos: 2 inhalaciones de 5 mg cada 12 hrs por 5 días y en quimioprofilaxis 2 inhalaciones de 5mg una vez al día por 10 días. En niños, dos inhalaciones de 5mg una vez al día (solo en niños mayores de 7 años de edad por 10 días).

Contraindicaciones: Por ser un medicamento inhalatorio, el efecto adverso más reportado es el broncoespasmo, por lo tanto no debe ser usado en:

- Hiperreactividad bronquial
- Asma
- Enfermedad bronquial Obstructiva Crónica

Oseltamivir:

Hasta la fecha ha mostrado ser útil en el tratamiento de la Nueva Influenza Humana A H1N1, por lo tanto constituye el tratamiento de elección.

Dosificación de Oseltamivir para tratamiento^{19,20,21}.

Peso paciente	Dosificación Oseltamivir Vía oral	Duración de tratamiento
Adultos	75 mg (capsulas) 2 veces al día	5 días
Niños		
* > 15 kilos	60 mg. cada 12 horas	5 días
15 - 23 kilos	90 mg. cada 12 horas	5 días
23 - 40 kilos	120 mg. cada 12 horas	5 días
<40	150 mg. cada 12 horas	5 días

Fuente: CDC 28 abril 2009.

Dosificación de tratamiento con Oseltamivir para lactantes menores de 1 año^{19,20,21} (ver cuadro en la siguiente columna).

Edad	Dosis recomendada por 5 días
< 3 meses	12 mg cada 12 hrs
3 a 5 meses	20 mg cada 12 hrs
6 a 11 meses	25 mg cada 12 hrs

Fuente: CDC 28 abril 2009.

ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA QUIMIOPROFILAXIS DE INFLUENZA

La elección del esquema de profilaxis se realiza según las características epidemiológicas del evento y el grupo de la población en riesgo de adquirir la infección.

El establecimiento deberá identificar los contactos intradomiciliarios e iniciar quimioprofilaxis con Oseltamivir^{19,20,21}.

Peso paciente	Dosificación Oseltamivir Dosis vía oral	Vía oral
Adultos	75 mg (capsula) una vez al día	10 días
Niños		
> 15 kilos	30 mg. cada 24 horas	10 días
15 - 23 kilos	50 mg. cada 24 horas	10 días
23 - 40 kilos	60 mg. cada 24 horas	10 días
<40	75 mg. cada 24 horas	10 días

Fuente: CDC 28 abril 2009.

Las dosis profilácticas en lactantes menores de 1 año son las siguientes^{19,20,21}.

Edad	Dosis profiláctica por 7 días
< 3 meses	Su uso no está recomendado salvo situación crítica
3 a 5 meses	20 mg cada 24 hrs
6 a 11 meses	25 mg cada 24 hrs

Fuente: CDC 28 abril 2009.

En un metanálisis realizado en niños, se reportó que oseltamivir tiene una eficacia protectora del 64 a 81% para influenza estacional. Y para adultos la profilaxis es de 83% y en adultos mayores es eficaz en 92%. Diversos estudios han demostrado que zanamivir tiene una eficacia protectora de 79% (IC 95% 62-89) posterior a la exposición, cuando se proporciona de 7 a 10 días. La quimioprofilaxis viral esta contraindicada en mujeres embarazadas, lactancia y en niños menores de 1 años de edad. solo cuando el beneficio esperado supera el riesgo potencial que causa la infección²¹.

La CDC recomienda se utilice en el tratamiento de pacientes que presentan infección por virus de influenza estacional resistentes

a oseltamivir, emplear zanamivir o una combinación de oseltamivir mas rimantadina²².

Prevención Primaria

El uso de mascarillas como una acción de barrera de protección.

Los organismos internacionales CDC y OMS recomiendan las mascarillas N95 debido a su alta eficiencia de filtración para retener partículas de tamaño muy pequeño como algunos agentes virales y bacterias. Esta es de 8 a 12 veces mayor del que proporcionan las mascarillas quirúrgicas. Tiene una cobertura para partículas con tamaño de 0.04 y 0.2 μm ²³ (Fig 3).



Figura 3.

Acciones de prevención para toda la población. Medidas básicas de higiene que se deben transmitir a la población^{12,24}:

Las acciones de prevención que se recomiendan a nivel de la población son las siguientes:

- Cubra nariz y boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar.
- Si no tiene pañuelo utilice el ángulo del codo.
- Lavarse las manos con agua y jabón después de toser o estornudar.
- Evite asistir a lugares concurridos.
- Procure recuperarse en casa!
- Evite saludar de mano o de beso, cuando esté enfermo.
- Evite escupir en el suelo y en otras superficies expuestas al medio ambiente, utilice un pañuelo o lienzo y deséchelo en bolsa de plástico cerrada.
- No comparta vasos, platos y/o cubiertos ni alimentos y bebidas
- Siga las recomendaciones del médico y no se automedique.
- Mantenerse alejados de las personas que tengan una infección respiratoria.
- No saludar de beso ni de mano (salvo que se trate de familiares y conocidos cercanos que no presenten los síntomas).
- No tocarse la cara, en particular las zonas donde las mucosas están expuestas (los ojos, la boca, el interior de la nariz, el interior de las orejas).
- No compartir alimentos, vasos ni cubiertos.

- Ventilar y permitir la entrada de sol en la casa, en las oficinas y en todos los lugares cerrados.
- Mantener limpias las cubiertas de cocina y baño, las manijas y los barandales, así como los juguetes, los teléfonos o los objetos de uso común.
- En caso de presentar un cuadro de fiebre alta de manera repentina, o presentar, simultáneamente, los síntomas siguientes: tos, dolor de cabeza, dolor muscular y de articulaciones, acudir de inmediato al médico o a la unidad de salud más cercana.
- Abrigarse y evitar cambios bruscos de temperatura.
- Comer frutas y verduras ricas en vitamina A y en vitamina C (zanahoria, papaya, guayaba, naranja, mandarina, lima, limón y piña).
- En caso de que no se tenga acceso a los alimentos mencionados, consumir suplementos alimenticios de vitamina C y vitamina D.
- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón (aunque el jabón no ejercerá ningún efecto químico sobre las partículas del virus, éstas se eliminarán de las manos por la acción física de frotarse las manos con agua y jabón).
- En oficinas, call centers y cibercafés, limpiar teclados y ratones de las computadoras con alcohol para desinfectar y evitar una posible propagación del virus, sobre todo si han sido utilizados en las últimas horas o si las utilizan muchas personas durante el día.
- Desinfectar cerraduras de puertas y pasamanos de lugares públicos con hipoclorito de sodio (Nombre que se le da a la lavandina o lejía a nivel técnico).
- Evitar exposición a contaminantes ambientales.
- No fumar en lugares cerrados ni cerca de niño.

CASO MÉXICO. EPIDEMIA DE INFLUENZA ABRIL 2009

EL 18 de marzo. El Sistema Nacional de Notificación y Vigilancia Epidemiológica reportó un incremento en el número de infecciones respiratorias, causadas por diversos agentes. Se emitió un aviso a todas las entidades de la República advirtiendo sobre el fenómeno y con la finalidad de que se intensificara la notificación semanal de casos. Primera semana de abril. Los servicios estatales de salud de Veracruz reportaron al nivel federal un brote de infecciones respiratorias en la comunidad La Gloria, municipio de Perote, Veracruz, el cual había iniciado el 9 de marzo y concluyó el 10 de abril. No se reportaron decesos. 12 de abril. La Secretaría de Salud (SSA) notificó a la Organización Panamericana de la Salud del incremento inusual en el número de infecciones respiratorias agudas. Ese mismo día, los Servicios Estatales de Salud del estado de Oaxaca informaron del ingreso al Hospital General Aurelio Valdivieso, de una mujer de 39 años con un cuadro muy grave de neumonía. Un estudio de laboratorio informó de la presencia de una infección respiratoria del tipo coronavirus.

13 de abril. La paciente de Oaxaca muere. 16 de abril. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) informó a la SSA de un incremento de casos de infecciones respiratorias.

Resaltó la afectación de adultos jóvenes que ingresaron con neumonía grave y una progresión rápida. La Secretaría de Salud emitió una alerta epidemiológica, con la que la notificación de casos de neumonía grave en el país pasó a ser diaria. San Luis Potosí reportó de inmediato su situación de incremento de esta enfermedad.

17 de abril. Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos informaron que los días 28 y 30 de marzo registraron dos casos de influenza en los condados de Imperial y San Diego. Sus estudios de laboratorio sugerían que estaban ante la presencia de un nuevo virus. 20 de abril. Los CDC confirman la existencia de la nueva cepa del tipo AH1N1, la cual tiene un componente porcino.

21 de abril. Los CDC difunden el hallazgo en su boletín de divulgación.

22 de abril. La Secretaría de Salud envía al Laboratorio Nacional de Salud de Canadá, 51 muestras de los casos de influenza que se habían registrado hasta entonces.

23 de abril. El laboratorio canadiense informa que en 17 de las muestras mexicanas logró aislar la cepa viral. Por la noche, el gobierno federal decreta la emergencia sanitaria y la suspensión de clases en todos los niveles en el Distrito Federal y el estado de México.

24 de abril. Se admite que la cifra oficial de enfermos es de 1004 y 60 muertes. 25 de abril. Se reportan 1324 afectadas y 81 defunciones.

26 de abril. La cifra de enfermos se eleva a 1614 y los decesos a 103. 27 de abril. La Organización Mundial de la Salud (OMS) eleva la alerta pandémica mundial de la fase 3 a la 4.

En México, la suspensión de actividades educativas se extiende a todo el país, y en todos los niveles, incluidas las guarderías. Se reportan 1995 enfermos, de los que 776 continúan hospitalizados. Han muerto 149 individuos. 28 de abril. Las cifras oficiales indican que los enfermos suman 2498; 1311 permanecen en hospitales. Se contabilizan 159 decesos. Elementos del Ejército salieron a las calles de la Ciudad de México a repartir tapabocas a la ciudadanía para disminuir el riesgo de contagio, mientras que las clínicas y hospitales del Distrito Federal y muchas ciudades del país se vieron repletos como nunca de gente que buscaba recibir atención ante cualquier síntoma de gripe o diarrea o bien la vacuna contra la influenza H1N1.

El miedo y la paranoia se presentó en la población al grado que el personal de salud tuvo que hacer dobles jornadas de trabajo, usando cubre bocas especiales, googles, batas, y guantes de latex para dar la atención a los pacientes ya que estos demandaban consulta en una forma caótica. Desde muy temprano en las farmacias de la Ciudad de México, y otras ciudades la gente arrasó con cubre bocas y medicamentos antigripales.

Como medida precautoria ante la epidemia de influenza en el país los antros, bares y restaurantes, escuelas, estadios en general lugares públicos de esta demarcación cerraron. Las calles se veían vacías y los medios de comunicación informaban sobre la evolución del fenómeno.

En las unidades de medicina de primer, segundo, tercer nivel de atención y servicios de urgencias se recibieron familias enteras a todas horas con diversos síntomas respiratorios, tapando su boca con cubre bocas, hubo pacientes adultos jóvenes quienes solicitaron consulta por hipertermia de aparición abrupta de 39°C, ataque al estado general, cefalea, hiperemia conjuntival, dolor faríngeo, rinorrea, tos. Se enviaron para toma de prueba rápida y resultando algunos casos positivos a los cuales se les prescribió oseltamivir y para confirmación de casos la prueba PCR, medidas higiénico dietéticas específicas de influenza y búsqueda y manejo de contactos, aunque fueron pocos los casos hubo más de estos pacientes con pruebas rápidas negativas a las cuales se le atendió en forma apropiada para influenza estacional u otros padecimientos respiratorios. Sin embargo, el fenómeno vivido entre padecimientos orgánicos y el pánico producido por la difusión que se hizo acerca del padecimiento es una experiencia única vivida por el personal de salud, acerca del comportamiento de las instituciones y la población cuando se presenta una epidemia.

PERSPECTIVAS

Cuando surgió la nueva cepa del virus de la influenza H1N1 se creyó que podría seguir el patrón de la gran epidemia de influenza de 1918 o influenza española. El virus también apareció en una primavera del hemisferio norte pero cuando sobrevino la segunda ola en el otoño del mismo año el virus se tornó agresivo. El virus H1N1, hasta ahora, ha permanecido leve y se ha comportado en el hemisferio sur como el virus de la influenza estacional. No ha mutado pero no hay garantía de que no lo hará; los virus son impredecibles. Tampoco es consolación decir que el comportamiento de H1N1 ha sido similar al de virus de la influenza común, usual o estacional porque cada año esa variedad lleva a la muerte a 36.000 personas solamente en Estados Unidos. Con una extensión más amplia el H1N1 podría causar un número importante de muertes, aun si no muta y continúa siendo causa de enfermedad leve. La vacuna contra la influenza H1N1 se producirá pronto, solo hay que asegurar en quien tendrá la disposición para los que la requieren. Los países pobres cargarán con la peor parte porque no podrán adquirir la vacuna sino para una fracción de la población. Se dispondrá pronto de una vacuna específica para este virus y tendrán prioridad para recibir la vacuna los niños y los adultos jóvenes, las embarazadas, los trabajadores de la salud y quienes tienen a su cargo el cuidado de bebés de menos de 6 meses de edad. Con el antecedente de varios casos de síndrome de Guillain-Barré, asociados a una vacuna contra virus H1N1 desarrollada con motivo de una pequeña epidemia observada en 1976, ha habido temor que el fenómeno se repita. Sin embargo, los expertos afirman que los métodos actuales no implican ese riesgo. Se vislumbran nuevos retos en materia de salud para los

organismos internacionales, nacionales, instituciones y profesionales de la salud ante esta nueva epidemia.

REFERENCIAS

- Center for Disease Control and Prevention (CDC) . Antiviral resistance testing results for cases of swine influenza A (H1N1) virus infection detected in the United States CDC, abril 2009.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts April 28, 2009 <http://www.cdc.gov/swinwflu/recommendations.htm>.
- Kuurt J, Isselbacher. Eugene Braunwald... (1994). Harrison Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España. ISBN 84-488-0069-X.
- Provisional guidelines from the British Infection Society British Thoracic Society, and Health protection Agency in collaboration with Department of Health Pandemic flu: clinical management of patients with influenza-like illness during and influenza pandemic, thorax. 2007; 62 (Suppl 1): S1-S46.
- Khanna M, Kumar P, Choudhary K, Kumar B, Vijayan VK. Emerging influenza virus: a global threta. J Biosci. 2008; 33 (4):475-82.
- Organización Mundial de la Salud Plan de preparación para la pandemia de influenza. El rol de la Organización Mundial de la Salud y Guías para la Planificación Nacional y Regional Ginebra Suiza Abril 2009 OMS [http:// who. Int/csr/resources/Publications/influenza / whoplanspanish Pdf](http://who.int/csr/resources/Publications/influenza/whoplanspanish.Pdf).
- World Health Organization. Infection Control Strategies for Specific Procedures in Health- Care Facilities Epidemic and Pandemic Alert and Response http://www-who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_HSE_2008_2/en/index.html.
- Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. Clin Infect Dis 2006; 43(5); 564-8.
- Senn N, Favrat B, D'Acremont V, Ruffieux C, Genton B. How critical is timing for the diagnosis of influenza in general practice? Swiss Med Wkly 2005; 135:41-42.
- Bolvin G, Hardy I, Tellier G, Maziade j. Predicting Influenza Infections during Epidemics with Use Of Clinical Case Definition. Clin Infect Dis 2000; 31:1166-69.
- Ebell MH, White LL, Casult TA. Systematic Review of the History and Physical Examination to Diagnose Influenza. Jam Board Fam Pract 2004; 17:1-5.
- Secretaria de Salud. Acciones para mitigar la intensificación de la transmisión de influenza estacional en el país Boletín influenza. pdf 1 19/04/09 abril, 2009 Portal de la Secretaria de Salud url: [http:// portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/alerta influenza.html](http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/alerta_influenza.html).
- Call S, Vollenweider MA, Hornungca C. Does this patient have influenza? JAMA 2005; 293:287-997.
- Secretaria de Salud , subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud Vigilancia Epidemiológica. [http://portal.salud.gob.mx/ contenidos/noticias/influenza/alerta influenza.html](http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/alerta_influenza.html).
- Bonner A, Monroe K, Talley L, Klasner A, Kimberlin D. Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision-Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department ; Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial. Pediatrics 2003; 112:263-67.
- Mitamura K, Sugaya N. Diagnosis and Treatment of influenza – Clinical Investigation on Viral Shedding in Children with influenza. Uirusu 2006;56:109-116.
- Poehling KA, Zhu Y; Tang YW, Edwards K. Accuracy and Impact of a Point –of- Care Rapid Influenza Test in Young Children With Respiratory Illnesses. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:713-718.
- World Health Organization. Guidance to Influenza Laboratorios Diagnosing Swine Influenza A/H1N1 Infections of current concern, WHO, 2009.
- Fica A.C., Cifuentes M, Alenjo HC, et al. Precauciones en la atención de pacientes hospitalizados por influenza aviar H5N1. Rev Infect 2006;23:290-296.
- Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Inhibidores de la neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en niños (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus 2008 Numero 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Center for Disease Control and Prevention. (CDC). Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenzae A (H1N1) virus infection and close contacts. April 28, 2009 Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenzae A (H1N1) virus infection and close contacts. April 28, 2009.
- Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Inhibidores de neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de influenza en adultos sanos (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus 2008 Numero 2. Oxford : Update Software Ltd. Disponible en: [http:// www.update-soware.com](http://www.update-soware.com). (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wile & Sons, Ltd).
- Weinstock D, Zuccotti G. the evolution of influenza resistance and treatment. JAMA 2009; 301 (10): 1066-1069.
- Lee S, Grinshpun S, Reponen T. respiratory performance offer ed by N95 respirators and surgical masks: human subject evaluation with NaCl aerosol representing bacterial and viral particle size range. Ann Occup Hyg 2008; 52(3): 177-85.
- Siegel J, Rninehat E, Jackson M, Chialelo L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/ insolation 2007.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/insolation_2007.pdf).