

Influenza A

Ana Isabel Toro Montoya¹, Carlos Aguirre Muñoz²

Resumen: la influenza es una enfermedad viral aguda que afecta una gran parte de la población mundial cada año. Es producida por los virus de la influenza, los cuales pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. Se conocen tres tipos: A, B y C; los virus tipo A afectan una gran variedad de especies animales, incluyendo la humana, en tanto que los tipos B y C usualmente se limitan al hombre, aunque se han aislado de focas y cerdos, respectivamente. Los virus de la influenza tienen la capacidad de producir epidemias y pandemias, debido a que constantemente se están generando nuevas cepas que logran evadir cualquier respuesta inmune previa en los hospederos. Su genoma, dividido en ocho segmentos, le permite intercambiar material genético con virus de otras especies que estén infectando una misma célula, facilitándose así la transmisión a otros hospederos. Actualmente se está presentando una amplia epidemia, causada por un virus nuevo de origen porcino, denominado A(H1N1), la cual tiene a todos los países en alerta máxima por temor a una nueva pandemia. Es necesario que los gobiernos nacionales ejerzan medidas de control eficaces para evitar una mayor diseminación de este virus y disminuir sus consecuencias nefastas.

Palabras clave: influenza A, virus de la influenza, epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, vacunas.

Toro-Montoya AI, Aguirre-Muñoz CA. Influenza A. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 111-131.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 73. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®.

Recibido el 11 de mayo, 2009; aceptado el 21 de mayo de 2009.

La influenza es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, ya que afecta gran parte de la población mundial cada año. Es causada por el virus de la influenza y se manifiesta como una enfermedad respiratoria muy contagiosa que no sólo afecta al hombre sino a muchas especies animales, con consecuencias graves. Estos virus causan epidemias locales y continentales, lo mismo que pandemias con grandes pérdidas económicas debidas a los costos médicos asociados a la infección en los humanos, y a la morbilidad y mortalidad de los animales afectados.

El virus de la influenza fue aislado por primera vez de los cerdos en 1930 y de los humanos en 1933, aunque se tienen registros de una enfermedad epidémica similar a la influenza descrita por Hipócrates hace más de 2.000 años. Históricamente estos virus han sido causantes de una alta mortalidad; se acepta que sólo la pandemia de 1918 originó más muertes que la primera guerra mundial, siendo India el país con mayor mortalidad. A pesar de que cada año se producen vacunas contra la influenza, nuevas cepas virales emergen también anualmente y causan brotes o epidemias en determinadas regiones. Cada 10 a 50 años aparece un virus de la influenza con suficientes cambios genéticos para no ser reconocido por el sistema inmune de los humanos y generar así una pandemia [1, 2].

¹. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Magíster en Virología. Coordinadora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Carrera 43C No. 5-33. Medellín, Colombia. E-mail: infoedi@edimeco.com

². Pediatra Virólogo, Profesor Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. E-mail: ceaeme@une.net.co

Se conocen tres tipos: los virus de la influenza, denominados A, B y C, los cuales se clasifican en subtipos dependiendo de las moléculas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) que posean en su superficie. Los virus de la influenza A afectan una gran variedad de especies, incluyendo al hombre; los virus de la influenza B usualmente se limitan al hombre, aunque se han aislado de focas [3]; y los virus de la influenza C se aíslan del hombre y de los cerdos [4, 5].

Agente etiológico

Los virus de la influenza A pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y poseen un genoma tipo RNA de cadena negativa que está compuesto por ocho segmentos que codifican para una o dos proteínas cada uno. Hasta el momento se conocen 16 subtipos de hemaglutinina (H1 a H16) y 9 subtipos de neuraminidasa (N1 a N9) del virus de la influenza A [6, 7]. El sistema de nomenclatura los nombra de acuerdo con varios factores: el tipo de virus, el hospedero de origen (excepto en los humanos), el sitio geográfico, el número de la cepa, el año del aislamiento y los subtipos de HA y NA (en paréntesis); por ejemplo, el virus A/swine/Iowa/15/30 (H1N1) describe a un virus influenza A aislado de cerdos "swine" en Iowa en 1930, con un número de cepa 15 y con subtipo H1N1.

Estructura del virus

Los virus de la influenza A poseen una estructura compleja cubierta por una membrana de lípidos proveniente de la célula hospedera. En esta envoltura se encuentran ancladas las moléculas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), y las proteínas M2 que se proyectan en la superficie viral. La proteína M1 de matriz se encuentra debajo de la envoltura y en el centro de la partícula viral se encuentran los ocho segmentos de RNA viral, las polimerasas PA, PB1 y PB2 necesarias para la replicación del virus, la nucleoproteína NP y las proteínas no estructurales NEP/NS2 [8, 9]. En la **figura 1** se presenta un esquema de la estructura del virus de la influenza A y en la **figura 2** se muestra una imagen tomada con microscopio electrónico, en la que se observa la morfología del virus que se caracteriza por presentar espículas en su membrana.

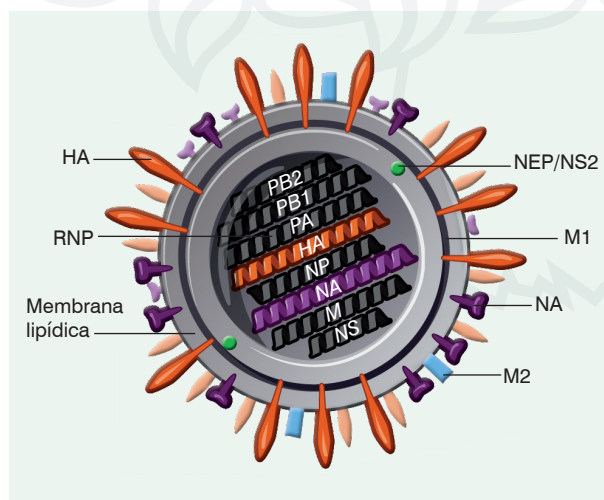


Figura 1. Representación esquemática de una partícula del virus de la influenza A. La hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA) y la proteína M2 se encuentran ancladas en la membrana lipídica derivada de la membrana de la célula hospedera. En el interior se encuentran los segmentos de RNA viral rodeados de las nucleoproteínas (NP) y unidos por las polimerasas (P), que conforman el complejo de ribonucleoproteínas (RNP).

Replicación viral

La hemaglutinina (HA) es la proteína responsable de la adhesión del virus a la célula y de la fusión de las membranas viral y celular [10]. Los virus de la influenza utilizan como receptor las moléculas de ácido siálico (SA) presentes en la superficie de las células y unidas a un azúcar (galactosa) por medio de uniones $\alpha 2,6$ (los virus humanos) o por medio de uniones $\alpha 2,3$ (los virus aviares) [11]. El epitelio de la tráquea de los humanos posee más comúnmente los residuos $SA\alpha 2,6GAL$, en tanto que el epitelio del intestino de los patos posee en su mayoría los residuos $\alpha 2,3GAL$; esto les confiere cierto grado de especificidad a los virus, aunque no es absoluta, ya que al-

gunas células humanas y aviares pueden tener ambos residuos de ácido siálico [12, 13].

El paso siguiente en el proceso de replicación consiste en la internalización de la partícula viral en un endosoma. El pH ácido en el interior del endosoma activa la fusión de la membrana viral con la del endosoma y se libera el contenido de la partícula viral hacia el citoplasma de la célula con la ayuda de la proteína M2 [14-16]. Posteriormente entra el complejo de nucleoproteínas al núcleo a través de los poros nucleares. Una vez en el núcleo, comienza la transcripción del RNA viral en dos pasos: 1) síntesis de RNA mensajero (RNAm) para producir las proteínas virales necesarias para la replicación del virus y 2) síntesis de RNA complementario (RNAc) para producir los genes que quedarán en el interior de las nuevas partículas virales [17, 18].

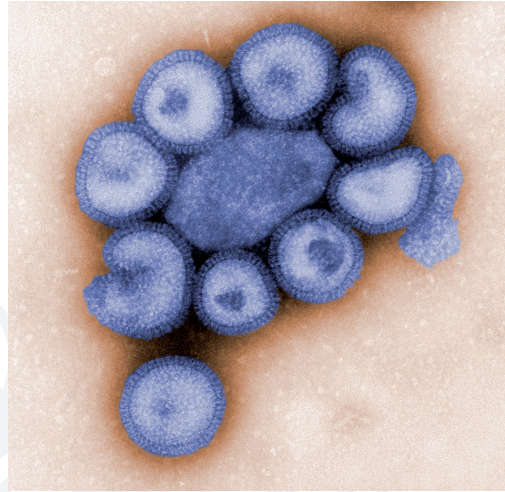


Figura 2. Virus de la influenza. Microfotografía electrónica donde se observan las espículas en la membrana lipídica características del virus de la influenza. Cortesía Dr. F.A. Murphy, CDC.

Una vez formadas las estructuras que conformarán los nuevos virus, comienza la fase del ensamblaje y liberación de las partículas virales, que ocurre cerca a la membrana plasmática de la célula [19]. Las proteínas HA, NA y M2 se ubican en la membrana de la célula, en tanto que el resto de las proteínas del virión y el material genético se desplazan en el citoplasma hacia la misma área y se empaquetan. Finalmente, se inicia una curvatura de la membrana plasmática que va envolviendo la partícula viral, para ser liberada de la célula hospedera con la ayuda de la NA que desprende los virus de los residuos de ácido siálico en la membrana de la célula [19, 20]. En la **figura 3** se observa el proceso de la replicación del virus de la influenza A.

Genética viral

El virus de la influenza A contiene un genoma compuesto por ocho segmentos separados de RNA de cadena negativa. Estos virus tienen la capacidad de acumular mutaciones y causar epidemias recurrentes cada año. Sin embargo, su genoma fragmentado también permite el intercambio de genes en forma parcial o completa entre cepas diferentes que estén infectando una misma célula, lo cual no sólo los hace más adaptables a

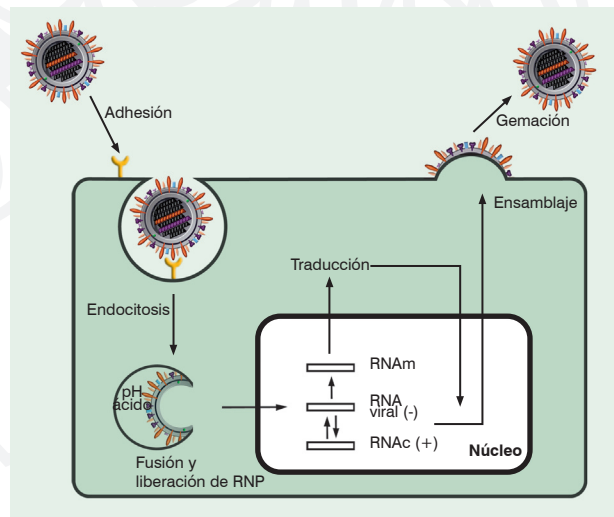


Figura 3. Replicación del virus de la influenza A. Después de la unión de la partícula viral al receptor celular, el virus es internalizado por un proceso de endocitosis. El pH ácido en el interior del endosoma induce la fusión de las membranas viral y endosomal, liberando el complejo de ribonucleoproteínas (RNP) compuesto por los segmentos de RNA, enzimas polimerasas (PB1, PB2, PA) y la nucleoproteína (NP). El complejo de ribonucleoproteínas se desplaza hacia el núcleo para iniciarse el proceso de transcripción. Hay síntesis de proteínas a partir del RNA mensajero (RNAm) viral y el genoma viral se replica a su vez haciendo primero una copia complementaria de RNA (RNAc) de cadena positiva y de ésta, la negativa. Este material genético formado se exporta hacia el sitio de ensamblaje de las nuevas partículas virales cerca a la membrana plasmática de la célula, de donde saldrán los virus por gemación.

otras especies, sino que les ayuda a evadir la respuesta inmune del hospedero o la especificidad de una vacuna administrada previamente [21].

Cambios antigénicos menores y mayores

En los mamíferos, el virus hace mutaciones permanentemente en su genoma viral, ya que carece de mecanismos reparadores de los errores que comete la enzima RNA polimerasa viral y, como consecuencia, uno o varios nucleótidos pueden ser adicionados, cambiados o eliminados. Estas mutaciones puntuales se van acumulando a través de los ciclos replicativos, hasta que finalmente dan origen a una cepa lo suficientemente distinta de las anteriores, como para provocar una nueva epidemia. Cualquiera de los genes del virus puede sufrir estas mutaciones; sin embargo, el gen *HA* y el *NA* son los más susceptibles. Las mutaciones son también más frecuentes en los humanos que en las aves o en los cerdos, pues en estos hospederos el virus se encuentra mejor adaptado que en la especie humana. Este mecanismo es conocido como cambio menor o “*antigenic drift*” [22].

En el cambio antigénico mayor o “*antigenic shift*” se introduce un nuevo subtipo de *HA* o *NA* en la población humana. Estas nuevas proteínas son inmunológicamente diferentes a las de las otras cepas que han circulado previamente y causan unas altas tasas de infección en la población que carece de anticuerpos contra ellas, lo cual puede originar pandemias. En el siglo pasado se presentaron cuatro cambios antigénicos mayores: en 1918, cuando aparecieron los virus H1N1 que causaron la “*influenza española*”; en 1957, cuando el subtipo H1N1 fue reemplazado por los virus H2N2, el cual causó la “*influenza asiática*”; en 1968, cuando el virus H3N2 reemplazó el H2N2, generando la “*influenza de Hong Kong*”; y en 1977, cuando reapareció el subtipo H1N1, originando la “*influenza rusa*”. El cambio antigénico mayor es usualmente el resultado de un reordenamiento genético entre virus humanos y aviares [7]; sin embargo, también puede presentarse un reordenamiento genético entre virus humanos, aviares y porcinos, como sucedió con el virus H1N1 que está circulando en el 2009 y que será discutido más adelante [23].

Reordenamiento

El reordenamiento de los genes en el interior de la célula hospedera infectada, es un mecanismo empleado por el virus para adaptarse a sus nuevos hospederos y tal vez es el más importante para la génesis de virus nuevos. Consiste en el intercambio de segmentos virales cuando dos virus de influenza diferentes infectan una misma célula, como se observa en la **figura 4A**. Dado que la *HA* y la *NA* son los principales antígenos superficiales del virus y que la respuesta inmune se dirige principalmente contra ellos, una variación en *HA* o *NA* o en ambas, puede significar que la población mundial carezca de anticuerpos contra ese nuevo virus y sea totalmente susceptible [22]. El reordenamiento teóricamente puede generar 2^8 (256) diferentes variaciones al combinarse los genes. Este mecanismo de reordenamiento, con la consecuente formación de nuevas cepas de virus de la influenza, fue la base para la aparición de las pandemias de 1957 y 1968, causadas por virus que contenían segmentos genéticos aviares en un virus de origen humano [24, 25], y la aparición de la epidemia actual, con un virus que posee segmentos genéticos aviares y humanos en un virus de origen porcino.

Recombinación

Otro mecanismo de adaptación, menos frecuente, se presenta cuando existe la recombinación genética, es decir, cuando un solo fragmento viral contiene elementos genéticos provenientes de dos fuentes distintas. Ocurre cuando uno de los fragmentos virales se entrecruza con otro durante el ciclo replicativo [22], como se observa en la **figura 4B**.

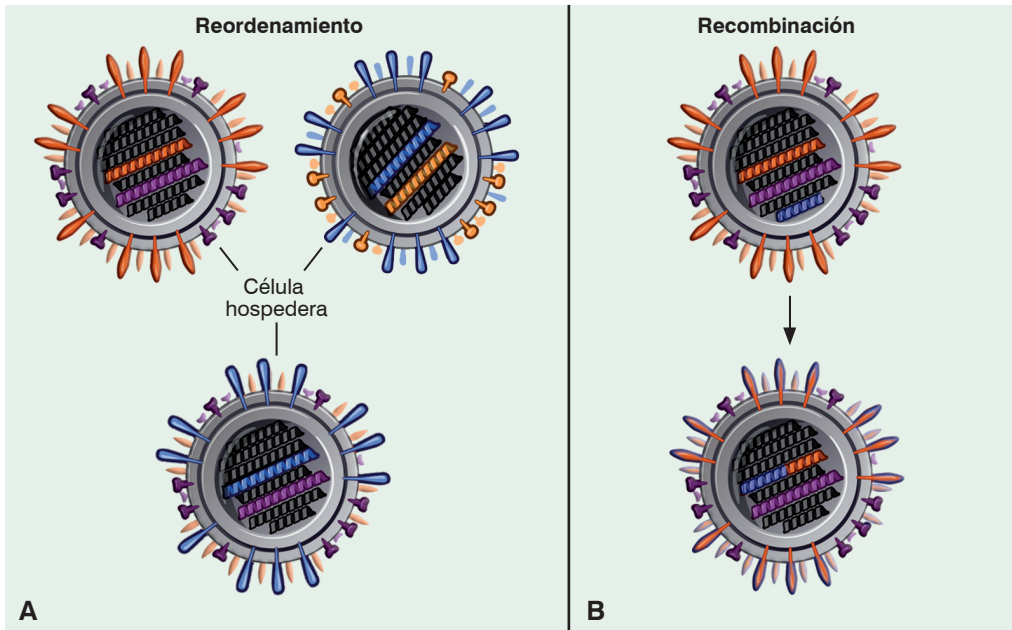


Figura 4. A) Reordenamiento. El reordenamiento se presenta cuando hay coinfección de una célula con dos virus de influenza A diferentes y se generan nuevos virus en los cuales hay genes provenientes de ambas cepas parentales; teóricamente el reordenamiento de dos virus diferentes puede dar origen a 256 genotipos diferentes (2 genotipos de los virus originales + 254 virus nuevos). B) Recombinación. La recombinación genética se presenta cuando hay intercambio de material genético en un mismo fragmento, durante el ciclo de replicación.

Epidemiología

Los virus de la influenza A infectan una gran variedad de especies animales, incluyendo al hombre, aves, cerdos, caballos, perros, gatos, ballenas y focas; sin embargo, el principal reservorio son las aves acuáticas salvajes, como se observa en la **figura 5** [7, 26]. En estos hospederos, los virus de la influenza son usualmente benignos, pero una vez transmitidos a las aves de corral o a los mamíferos, evolucionan rápidamente para adaptarse a ellos y evadir la respuesta inmune [27]. Las pandemias en humanos se han asociado a los virus con subtipos H1, H2 y H3, pero ya se sabe que los subtipos H5, H7 y H9 pueden transmitirse desde las aves hasta los humanos, convirtiéndolos en posibles candidatos de pandemias futuras.

Desde 1977 circulan dos subtipos del virus de la influenza A y uno de la influenza B. La prevalencia de estos tres virus varía geográficamente y en el tiempo. La epidemiología de los virus de la influenza depende de su variación antigénica permanente, con el fin de evadir la respuesta inmune del hospedero, mediante los cambios antigénicos mayores y menores, ya mencionados.

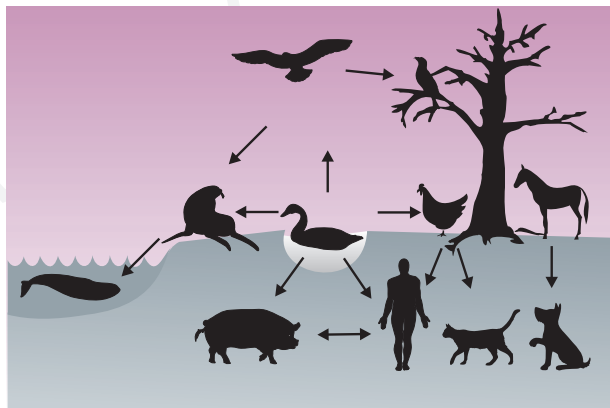


Figura 5. Reservorios del virus de la influenza A. Las aves acuáticas silvestres son el principal reservorio del virus de la influenza A. La transmisión del virus se puede dar de las aves acuáticas a las aves de corral, mamíferos marinos, cerdos, caballos y humanos. Los virus también se transmiten entre los cerdos y los humanos, desde las aves de corral a los humanos, y más recientemente desde los equinos a los perros.

Pandemias y epidemias

Las pandemias son la expresión más severa de la influenza, ya que pueden infectar entre el 20% y el 40% de la población y generan alta mortalidad. Pueden tener varios orígenes; entre ellos, el reordenamiento entre virus de influenza de animales y humanos que genera un virus diferente y la transmisión directa y la adaptación de un virus de animales a los humanos (ver **figura 6**) [28]. La pandemia de 1918 causó la muerte de 50 millones de personas en el mundo en un período de 25 semanas y fue producida por un virus aviar H1N1, que tuvo la capacidad de infectar y adaptarse al hombre. Se manifestó con fiebre alta, dolores de cabeza severos y mialgia, tos y faringitis. La mayoría de los enfermos murieron por neumonía bacteriana sobreagregada debido a la carencia de antibióticos. La morbilidad fue más alta en los niños menores de 15 años; sin embargo, la mortalidad en esta pandemia fue mayor para el grupo de edad entre los 15 y los 35 años [1].

La pandemia de 1957 fue causada por un virus de influenza A del subtipo H2N2. Se originó en el sur de China y se diseminó hacia Singapur y Hong Kong, para llegar finalmente a los Estados Unidos y el Reino Unido unos meses después. La tasa de infección fue mayor en los niños y jóvenes entre 5 y 19 años de edad y afectó a más del 50% de ellos. Esta pandemia fue responsable de más de un millón de muertes en el mundo [29]. Los estudios genéticos y bioquímicos indican que esta pandemia fue ocasionada por un reordenamiento entre virus humanos y aviares. A pesar de que el virus no era muy patógeno, la alta mortalidad se debió a la falta de inmunidad de la población a las proteínas HA y NA de origen aviar [25].

La pandemia de 1968 fue causada por un subtipo H3N2, el cual reemplazó el H2N2. Surgió en el sur de Asia y fue aislado por primera vez en Hong Kong en julio de 1968. Este virus se diseminó hasta el invierno de 1970 y alcanzó una tasa de infección del 40%, afectando principalmente a los niños entre 10 y 14 años de edad. La mortalidad se calculó en casi un millón de personas en todo el mundo [2, 30]. El virus causante de esta pandemia contenía la proteína HA de origen aviar del subtipo H3 y sólo compartía un 30% de homología en su secuencia con el H2 de la pandemia anterior. Sin embargo, los anticuerpos contra la proteína N2 desarrollados previamente en la población humana disminuyeron la gravedad de esta pandemia [24].

La “influenza rusa” apareció en 1977, debido a la re-emergencia del virus H1N1. Los primeros indicios surgieron en China y luego el virus se diseminó a la antigua Unión Soviética y a otros países, incluido Estados Unidos de América. La morbilidad fue casi exclusiva de las personas menores de 25 años, lo cual sugiere inmunidad previa en los individuos mayores expuestos a cepas similares de H1N1, que circularon en los años 50 [31].

El brote por el subtipo H5N1 en Asia, a pesar de no haber alcanzado las características de pandemia, ha tenido gran impacto socioeconómico. El brote comenzó en mayo de 1997 en Hong Kong en un niño de 3 años que murió por esta infección [32, 33]. El virus, enteramente de origen aviar, se convirtió en la primera transmisión confirmada de un virus completo de influenza aviar a los humanos, causante de muerte. Debido a que la mayoría de las personas infectadas tenían historia previa de contacto con aves de corral, se dio la orden de sacrificar a todas las aves de corral en los mercados asiáticos, con grandes pérdidas económicas; sin embargo, esta determinación tuvo éxito y no se informaron nuevos casos. Posteriormente, re-emergieron virus H5N1 en los años 2001 a 2003 en Asia, con la consecuente muerte de más de 100 millones de aves de corral. Los virus se diseminaron a Rusia, Ucrania, Europa, el Medio Oriente y África, y se comprobó que se podían transmitir de persona a persona, aunque en forma limitada [34, 35]. En el presente año (2009), todavía se informan casos esporádicos de infección y mortalidad por este virus en China, Egipto y Vietnam [36].

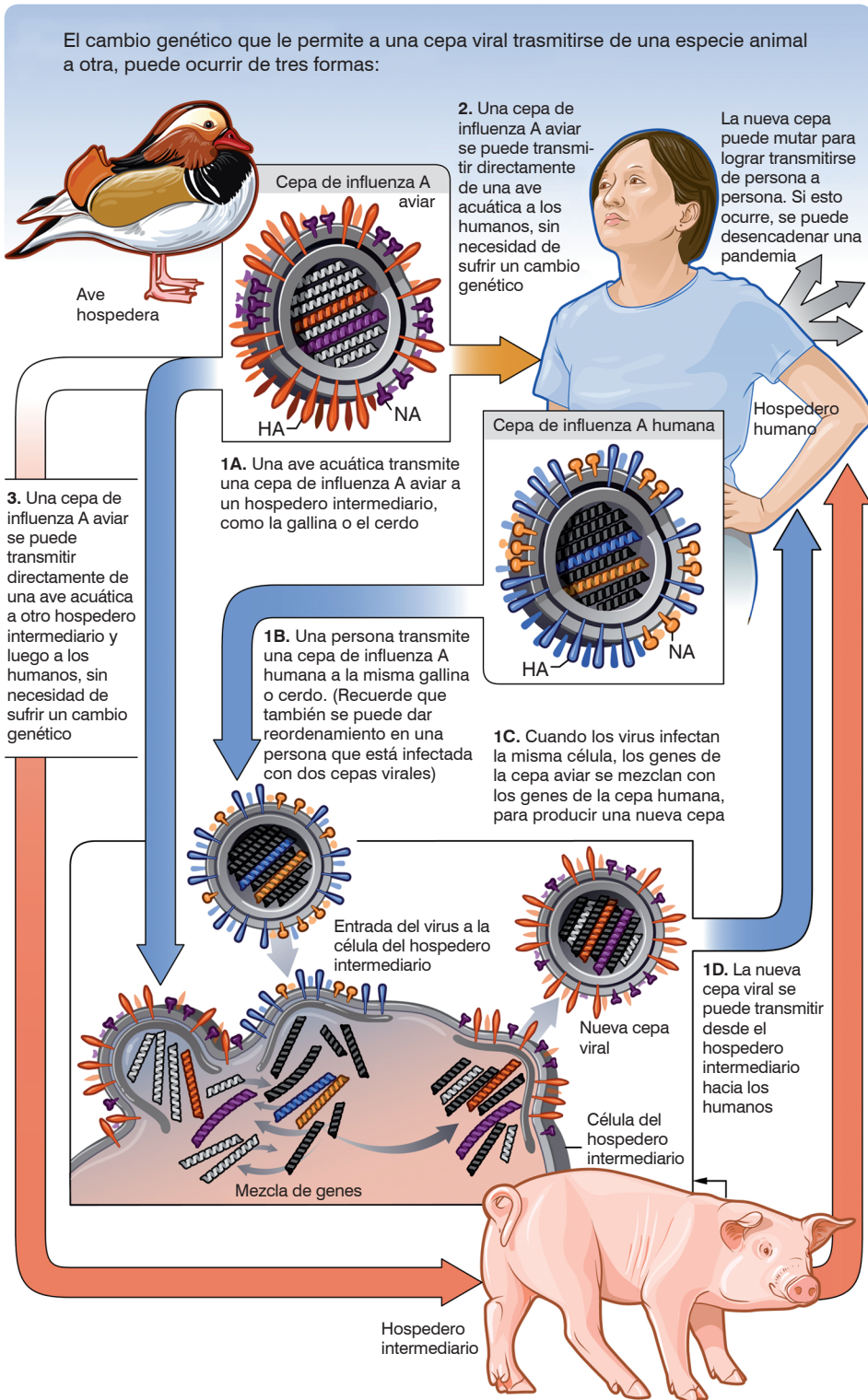


Figura 6. Posibles orígenes de las pandemias y epidemias por virus de la influenza A.

La epidemia actual, aún no clasificada como pandemia, es causada por un virus de influenza porcina H1N1, surgido en México en marzo de 2009, como un grupo de casos de infección respiratoria aguda. Rápidamente el virus se ha difundido por varios continentes, causando gran preocupación por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que coordina la red mundial de alerta y respuesta a este fenómeno epidemiológico, que será discutido más adelante [23, 31, 37].

Influenza en el hombre

Los virus de la influenza en el hombre se transmiten por contacto directo. En el hemisferio norte, las epidemias se presentan usualmente entre enero y abril, en tanto que en el hemisferio sur ocurren entre mayo y septiembre; en las regiones tropicales y subtropicales las epidemias coinciden con la época de lluvias. Las mayores tasas de mortalidad por influenza se presentan en los mayores de 65 años y en las personas que tienen una enfermedad de base, en tanto que las mayores tasas de morbilidad se presentan usualmente en los niños menores de 2 años y en las mujeres gestantes [38, 39]. En los ancianos el virus causa neumonía que se complica con enfermedad cardíaca congestiva y genera altas tasas de mortalidad [29, 40, 41]. La gravedad de la infección depende del nivel de inmunidad pre-existente, la edad de la persona y el grado de virulencia del virus [42].

La diseminación del virus se produce por medio de gotas que se forman durante el estornudo y la tos [43]. Se calcula que el virus de la influenza produce 50 millones de enfermos al año sólo en Estados Unidos, con unos costos altísimos directos e indirectos.

Influenza en las aves

Como ya se mencionó, el reservorio principal del virus de la influenza A son las aves acuáticas, como los patos, gansos, cisnes y gaviotas, aunque también se aísla de aves de corral como pavos, gallinas, codornices, faisanes, gansos y patos domésticos [44, 45]. Las aves excretan los virus de la influenza en las heces en grandes cantidades [46, 47] y contaminan las aguas en lagos y lagunas, convirtiéndolas en fuente de infección para otras aves migratorias [48].

En los patos, los virus aviares se replican en las células epiteliales del intestino y en menor cantidad en el tracto respiratorio, debido a la especificidad que tienen los virus por los residuos de ácido siálico unidos a la galactosa por enlaces $\alpha 2,3$ [47, 49, 50]. La infección por el virus de la influenza A en los patos es usualmente asintomática, lo cual sugiere una adaptación óptima a estos hospederos, con pocos cambios antigénicos menores; sin embargo, en los pavos causan enfermedad respiratoria y en las gallinas las cepas más virulentas causan una mortalidad cercana al 100% [51].

Influenza en los cerdos

Los cerdos juegan un papel importante en la aparición de pandemias por virus de la influenza en los humanos debido a varios factores: 1) los cerdos se pueden infectar con virus aviares; 2) las células epiteliales de la tráquea de los cerdos contienen receptores para los virus aviares y los virus humanos (SA $\alpha 2,3$ GAL y SA $\alpha 2,6$ GAL, respectivamente); 3) la replicación continua de los virus aviares en los cerdos induce mutaciones en los virus para que reconozcan preferiblemente los receptores humanos; 4) los virus porcinos y aviares pueden reordenarse para infectar los humanos y causar enfermedad, en algunos casos fatales; y 5) los cerdos pueden tener al mismo tiempo varios virus genéticamente diferentes, lo que los convierte en una especie de “recipientes mezcladores”, con la capacidad de generar nuevos virus que pueden causar pandemias [13, 52-55]. En 1998 se informó el primer reordenamiento triple en poblaciones de cerdos norteamericanos, los cuales contenían los genes PB2 y PA de origen aviar, los genes PB1, HA y NA de origen humano y

los genes NP, M y NS de origen porcino, situación similar a la que ocurrió con el brote actual por el virus de la influenza A H1N1, el cual también tiene origen aviar, porcino y humano [23].

Patogénesis

Los virus de la influenza humana se replican en las células superficiales del tracto respiratorio, el pico de replicación se presenta a las 48 horas después de la infección y empieza a declinar hasta el día 6 a 8; a mayor cantidad de virus producido, mayor severidad de los síntomas.

Una vez hay infección y replicación del virus, se inicia la respuesta inmune con la formación de anticuerpos neutralizantes; éstos a su vez inducen un proceso de selección en el cual sólo permanecen las variantes del virus que no son neutralizadas por los anticuerpos. El virus causa inflamación y edema de la laringe, tráquea y bronquios, y pueden aparecer cambios necróticos en los bronquiólos y alvéolos [56, 57]. A nivel celular, el virus de la influenza inhibe la síntesis de proteínas e induce apoptosis (muerte celular), como otro mecanismo de destrucción celular [58].

Clínica

La influenza es una enfermedad altamente contagiosa que puede variar clínicamente desde asintomática hasta una neumonía que cause la muerte; sin embargo, usualmente se manifiesta como una enfermedad respiratoria con síntomas que incluyen fiebre alta y malestar general [59].

El período de incubación varía desde 24 horas hasta 4 ó 5 días, dependiendo de la dosis de virus y del estado inmune del paciente [60]. La enfermedad comienza con dolor de cabeza, escalofrío y tos seca. Luego aparecen la fiebre alta (entre 38°C y 40°C), el dolor en el cuerpo, el malestar y la falta de apetito. Puede haber dolor torácico debido a la tos. En la influenza sin complicaciones, la fiebre comienza a disminuir después del segundo o tercer día para desaparecer por completo alrededor del sexto día [59]. Los hallazgos físicos se limitan al tracto respiratorio e incluyen obstrucción nasal, rinorrea, estornudos frecuentes e inflamación faríngea sin exudado. Puede o no haber conjuntivitis y ganglios cervicales palpables. Los hallazgos en la auscultación y en la radiografía de tórax usualmente son normales.

A medida que la fiebre comienza a disminuir se intensifican los síntomas respiratorios; la tos pasa de seca a productiva. Una vez la fiebre y los síntomas respiratorios mejoran, continúa la tos y la debilidad durante una o dos semanas más. En los fumadores, la infección puede ser más grave. En los niños, la infección puede acompañarse de otras manifestaciones como convulsiones febriles, otitis media, neumonía y miositis, y en los menores de 3 años pueden aparecer manifestaciones gastrointestinales como vómito, diarrea y dolor abdominal [61, 62].

La principal complicación en los niños y adultos es la neumonía, la cual puede ser viral primaria, combinada viral y bacteriana o bacteriana secundaria:

Neumonía viral primaria

La neumonía por virus de la influenza se presenta usualmente en personas en alto riesgo de padecer complicaciones, como son las personas de edad con enfermedad cardiopulmonar; sin embargo, también afecta a un 25% de la población sin riesgo y al 13% de las mujeres en embarazo. La neumonía viral primaria se desarrolla luego de manifestarse la influenza y se acompaña de taquipnea (30 a 60 respiraciones por minuto), taquicardia (más de 120 latidos por minuto), cianosis, fiebre alta mayor de 39°C e hipotensión. La enfermedad puede empeorar rápidamente

y producir hipoxia, causando la muerte en 1 a 4 días; la presencia de hemoptisis, taquipnea y cianosis precede la muerte. Los hallazgos en la auscultación incluyen crépitos inspiratorios bilaterales y en la radiografía se observan infiltrados intersticiales o consolidación neumónica lobar. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos; la eritrosedimentación es usualmente normal y se puede observar leucocitosis, y la presión parcial de oxígeno arterial está disminuida. La mejoría comienza a notarse después de 5 a 16 días, pero los cambios radiográficos pueden tardar tanto como 4 meses en desaparecer. El virus de la influenza B puede causar enfermedad severa pero no se asocia con mortalidad en personas sin riesgo [63, 64].

Neumonía combinada viral-bacteriana

La neumonía combinada viral-bacteriana es frecuente en los pacientes con influenza. Las bacterias que más comúnmente participan son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* [65]. Clínicamente este síndrome es muy similar al de la neumonía viral primaria; sin embargo, la radiografía puede mostrar derrame pleural y la eritrosedimentación puede estar aumentada. Por esto el diagnóstico se basa en la demostración de bacterias en las muestras de esputo, lavado broncoalveolar o líquido pleural. La coinfección con *S. aureus* puede tener una mortalidad en el 42% de los casos [66].

Neumonía bacteriana secundaria

Esta complicación se manifiesta inicialmente como una influenza viral típica que luego se acompaña de escalofrío, temblor, dolor pleurítico y una tos más productiva con sangre o purulenta. Los hallazgos radiológicos muestran áreas consolidadas y no se observa neumonía difusa. Es frecuente encontrar leucocitosis y la eritrosedimentación elevada [67].

En la **tabla 1** se enuncian las complicaciones más comunes asociadas a la influenza.

Tabla 1. Complicaciones asociadas a la influenza
Otitis
Sinusitis
Bronquitis
Neumonía
Miositis
Miocarditis
Síndrome de Reye
Manifestaciones del sistema nervioso central (convulsiones, coma, encefalitis, etc.)
Síndrome de choque tóxico

Diagnóstico

El diagnóstico por el laboratorio rápido y certero es de gran importancia para el manejo de la influenza, ya sea en el contexto de un brote anual o de una pandemia, ya que permite un tratamiento curativo o profiláctico adecuado y la implementación de estrategias de control en caso de una epidemia [68].

En el diagnóstico de la influenza hay que considerar aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Durante una epidemia de in-

fluenza, la aparición de un caso con síntomas similares a los que se presentan en la población, es altamente sugestiva de un brote de influenza. Sin embargo, otras infecciones pueden simular esta enfermedad y, por tanto, el médico puede equivocarse en su diagnóstico. Es importante que los casos esporádicos sean confirmados por el laboratorio porque éstos pueden representar el primer caso de una epidemia. Es posible que el resultado no represente ningún beneficio para el paciente, pero constituye una señal importante de lo que puede suceder en la comunidad poco después [22].

El diagnóstico de influenza se basa en el aislamiento del virus, en la detección de antígenos vi-
rales en las secreciones respiratorias de los pacientes, en la demostración del alza de anticuerpos en sueros pareados o en la detección del genoma viral o de alguna de sus partes [22].

La recolección de las muestras y su transporte son cruciales a la hora de obtener resultados confiables. En el **anexo 1** se incluyen las recomendaciones para la recolección, almacenamiento y transporte de muestras de pacientes con diagnóstico de caso sospechoso de nuevo virus de influenza A(H1N1), expedido por el Instituto Nacional de Salud de Colombia. Como el principal órgano de choque es el tracto respiratorio, sus secreciones y tejidos constituyen las muestras básicas para lograr un diagnóstico. Aunque es posible encontrar el virus en lugares diferentes como el cerebro y el corazón, el virus no se aísla rutinariamente de estos órganos. Por estudios sobre la patogénesis viral, se conoce que el pico de excreción del virus ocurre entre los días 2 y 3 después del inicio de la enfermedad, pero su detección es posible hasta el día 5. Por esta razón es importante que las muestras sean recolectadas dentro de este período. Para los estudios serológicos se aconseja extraer la muestra de sangre de fase aguda en los primeros días de la enfermedad y la de fase convaleciente unas 2 ó 3 semanas después de la primera [22].

Simultáneamente con las pruebas que confirmen la infección por el virus de la influenza, se deben ordenar otros exámenes paraclínicos como el hemoleucograma completo y la eritrosedimentación. En una influenza no complicada, el recuento leucocitario y la eritrosedimentación usualmente son normales, pero una alteración en estas pruebas puede sugerir la presencia de complicaciones como la neumonía [22].

Aislamiento

El virus de la influenza crece en huevos de gallina embrionados al igual que en una gran variedad de cultivos celulares [69]. El cultivo del virus en los huevos embrionados continúa siendo el sistema utilizado en la producción de vacunas y en la investigación con el fin de propagar las cepas del virus. Las muestras ideales para el aislamiento viral son el aspirado nasofaríngeo, el hisopado faríngeo o los lavados nasales. Se pueden utilizar otras muestras como el esputo y el líquido obtenido mediante lavado broncoalveolar, pero éstas no son de uso corriente [22].

La edad óptima del embrión de pollo es de 9 a 12 días y puede inocularse por dos vías: amniótica y alantoica. En el aislamiento primario, los virus de influenza humana deben inocularse en la cavidad amniótica para su mejor adaptación y luego debe hacerse un pase ciego a la cavidad alantoica para producir una mayor cantidad de virus. Los embriones de pollo son incubados entre 33°C y 35°C durante 3 días, al término de los cuales se extrae el líquido amniótico o alantoico, según el caso. Los virus se replican en las células de la membrana amniótica o alantoica y son liberados al líquido correspondiente. El líquido amniótico se somete a una prueba de hemaglutinación con el fin de detectar si la HA del virus está presente y, si es negativa, se hace entonces el pasaje a la cavidad alantoica en otra serie de embriones de pollo. Si este líquido es nuevamente negativo mediante hemaglutinación, se informa como negativo. Entre los eritrocitos que se emplean para la hemaglutinación se pueden utilizar los de cobayo, pollo y humanos tipo O, entre otros [22].

Pruebas rápidas

Hay varias pruebas rápidas que facilitan el diagnóstico de influenza y son de especial utilidad en los niños, ya que excretan grandes cantidades de virus. Estas pruebas se usan también como prueba de tamización, tardan unos 15 minutos y requieren que las muestras hayan sido tomadas de forma óptima e idealmente de la nasofaringe, que es donde más se excreta el virus. El momento de la toma de la muestra también es importante, debido a que el virus hace pico de excreción entre las primeras 48 a 72 horas de iniciada la enfermedad. Las muestras del tracto respiratorio deben ser transportadas a 4°C [70, 71].

Las pruebas rápidas, usualmente inmunoenzimáticas, utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas de los virus de la influenza A y B. Estos anticuerpos están adheridos a una

tirilla, a la cual se le adiciona la muestra diluida en una solución. Si la muestra contiene antígenos virales, reaccionan con los anticuerpos monoclonales, dando positiva la prueba [70, 71].

En la **figura 7** se observa el procedimiento para las pruebas rápidas y su interpretación.

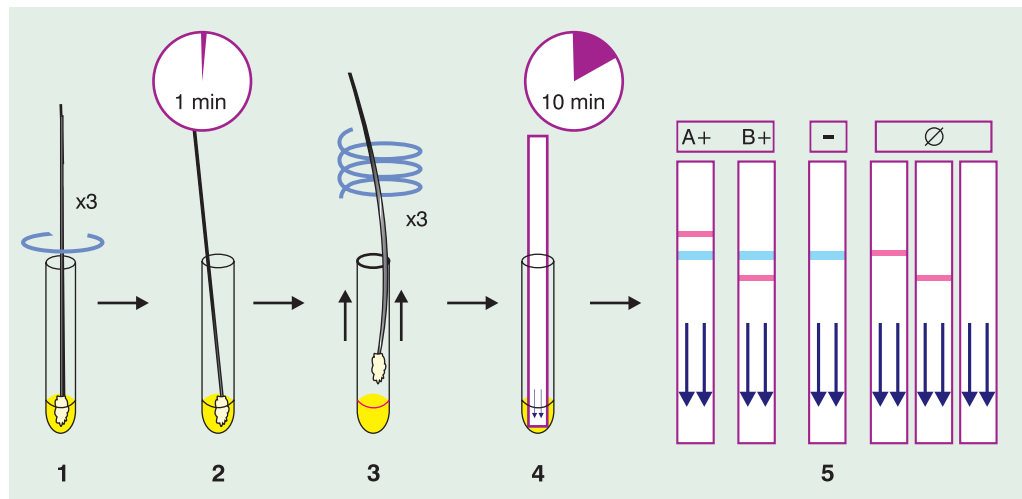


Figura 7. Prueba rápida para la detección de infección por virus de influenza. 1) Insertar el hisopo con la muestra del paciente en un tubo con reactivo de extracción y dar la vuelta al menos tres veces haciendo presión contra la pared del tubo; 2) dejar reposar por un minuto; 3) retirar el hisopo de la solución con movimientos circulares, haciendo presión contra la pared del tubo; 4) insertar la tirilla en la solución con las flechas hacia abajo; y 5) después de 10 minutos, interpretar los resultados. Un resultado positivo, para influenza A o B, debe mostrar una línea de color rosa acompañada de la línea azul (control de la prueba). Un resultado negativo, sólo debe mostrar la línea azul de control. Cualquier otro resultado se considera inválido.

Serología

La infección por el virus de la influenza induce la producción de anticuerpos en el 80% de las personas. Luego de la infección inicial se pueden detectar anticuerpos tipo IgG, IgA e IgM específicos contra la HA, en tanto que después de una reinfección se pueden detectar anticuerpos tipo IgG e IgA [72, 73].

Para el diagnóstico serológico se requieren dos muestras para comparar los títulos de anticuerpos y decidir si se trata de una infección reciente o pasada, e identificar la cepa que probablemente causó la enfermedad. En algunas pruebas serológicas, es posible detectar la IgM específica en una sola muestra de suero del paciente [22].

Diagnóstico molecular

El avance en el diagnóstico mediante el uso de las herramientas moleculares es notorio para el virus de la influenza, así como para muchos otros virus. Para la influenza se utiliza en especial la prueba RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa) para la detección del RNA viral en las muestras. Esta prueba tiene una gran sensibilidad y esto le permite la detección de muy pequeñas cantidades de RNA viral en la muestra del paciente. Su principal inconveniente es la contaminación de la prueba con material genético foráneo, con un aumento en los falsos positivos [22, 74].

En la **tabla 2** se presenta una comparación de las pruebas diagnósticas para la detección de la infección por virus de la influenza.

Tabla 2. Comparación de las técnicas para el diagnóstico de influenza [68]

Prueba	Sensibilidad	Tiempo	Ventajas	Desventajas
Cultivo celular	Cerca al 100%	4 a 5 días	- Altamente sensible y específica - Permite caracterización de la cepa aislada - Se obtienen cepas nuevas - Se obtienen otros virus respiratorios	- Muy dependiente de la calidad de la muestra y su transporte - Demora en la obtención del resultado - Requiere habilidad técnica - Requiere equipo especializado
Inmunofluorescencia	60% a 100%	2 a 4 horas	- Rápida - Evalúa la calidad de la muestra	- Dispendiosa - Subjetiva si no hay habilidad para la lectura - Requiere microscopio de fluorescencia - No se obtiene la cepa para caracterización
RT-PCR (molecular)	Cerca al 100% (mayor que cultivo celular)	< 1 día	- Altamente sensible y específica - Menos dependiente de la calidad y transporte de la muestra - Es posible hacer tipificación y subtipificación - Permite el análisis molecular del genoma - Se pueden detectar otros virus respiratorios	- Costosa - Dispendiosa - Requiere habilidad técnica - Requiere equipo especializado - Contaminación con material genético foráneo (falsos positivos) - No se obtiene la cepa para caracterización - Puede no detectar cepas nuevas
Pruebas rápidas	59% a 93% (promedio de 70%)	15 a 30 minutos	- Rápida - Se requiere menos habilidad técnica - No se requiere transporte de la muestra si se hace al lado del paciente	- Costosa - Menos sensibilidad (falsos negativos) - Falsos positivos por mala interpretación de las bandas) - No se obtiene la cepa para caracterización
Serología	Cerca al 100%	1 a 3 semanas	- Útil si no se pueden obtener muestras para la detección del virus o si se recogen tarde en la infección - Se requiere equipo poco especializado	- Demora para el diagnóstico - Requiere muestras pareadas - Sensibilidad y especificidad variables - Dispendiosa - Requiere habilidad técnica

Tratamiento

El tratamiento de la influenza aviar en humanos es principalmente sintomático y busca atender las eventuales complicaciones que presente el enfermo. Los medicamentos antivirales incluyen los inhibidores de la proteína M2 (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) [22].

El virus H5N1 es resistente *in vitro* a los inhibidores de la proteína M2. La resistencia al zanamivir es menos frecuente, ya que el virus tiene una tendencia menor a desarrollar mutaciones contra éste. Aunque su administración por vía inhalatoria dificulta su uso en niños pequeños y en pacientes con alteraciones mentales o de coordinación, algunos expertos consideran que el zanamivir debe hacer parte del arsenal terapéutico contra el virus de la influenza aviar H5N1 [75].

Amantadina y rimantadina

La amantadina y la rimantadina tienen uso profiláctico y terapéutico. Ambas tienen actividad viral contra todos los subtipos de los virus de la influenza A, pero no actúan contra los de la influenza B ni C [76]. Como se mencionó, su actividad principal consiste en inhibir la actividad de la proteína M2, aunque también tienen la capacidad de bloquear la maduración de la HA durante su transporte desde el retículo endoplasmático hacia la membrana celular [77]. Ambos

medicamentos son bien tolerados a la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, sin efectos secundarios importantes. La amantadina es excretada a nivel renal, por lo tanto la dosis se debe ajustar en los pacientes con falla renal, en tanto que la rimantadina se metaboliza en el hígado, por lo cual no depende de la función renal del paciente y tiene aun menos efectos secundarios asociados. La amantadina y la rimantadina son especialmente útiles para la profilaxis y tratamiento de la infección por virus H1N1, H2N2 y H3N2; sin embargo, se ha encontrado resistencia de algunas cepas a ambos medicamentos; como se mencionó, los virus H5N1, altamente patógenos, son resistentes a la amantadina y la rimantadina [78].

Inhibidores de la neuraminidasa

Los principales inhibidores de la neuraminidasa son el oseltamivir y el zanamivir. Ambos medicamentos son bien tolerados, con pocos efectos secundarios [79, 80] y son de utilidad, al igual que la amantadina y la rimantadina, en la profilaxis y en la prevención de la influenza.

El zanamivir debe ser administrado intranasalmente o por inhalación para una máxima eficacia, en tanto que el oseltamivir puede administrarse oralmente. Para un efecto máximo, deben utilizarse profilácticamente (efectividad del 96%) lo más temprano posible después de iniciada la infección [81, 82]. Se ha encontrado una menor resistencia a estos medicamentos que a la amantadina y rimantadina [80].

Vacunas

Las vacunas que se aplican para uso parenteral están compuestas por virus de la influenza A y B que han sido purificados y luego inactivados. Las cepas se escogen cada año con base en la vigilancia epidemiológica realizada por la Organización Mundial de la Salud y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos [83]; la eficacia de las vacunas se calcula entre el 60% y el 80% [84].

En la última década se vienen desarrollando vacunas de virus vivos y los estudios han demostrado su eficacia en niños y en adultos [85-87]. Estas vacunas son de aplicación intranasal y tienen la capacidad de inducir no sólo una respuesta inmune sistémica, sino una local, la cual se ha demostrado que es de gran importancia en la mayoría de las infecciones respiratorias [88]. Estas vacunas utilizan la capacidad de reordenamiento genético del virus; se incluyen los genes que codifican para las proteínas HA y NA provenientes de virus que causan epidemias y los genes restantes provenientes de virus atenuados, como se observa en la **figura 8**.

La presión inmunológica ejercida por la presencia de anticuerpos contra las cepas que han circulado, es un fenómeno observable en humanos y en animales y obliga a que el virus de la influenza mute para evadir la respuesta inmune si quiere sobrevivir. Con base en este hallazgo, algunos investigadores cuestionan si las vacunas contra la influenza están contribuyendo a que esta presión inmune favorezca la aparición de nuevas cepas mediante mutaciones puntuales. Sin embargo, debe recordarse que la vacunación es la medida preventiva más eficiente para el caso de la influenza [22].

En la **tabla 3** se enuncian las principales indicaciones de la vacunación anual contra el virus de la influenza.

Influenza porcina A(H1N1)

La influenza porcina es una enfermedad respiratoria aguda muy contagiosa en los cerdos, causante de alta morbilidad y poca mortalidad (1% a 4%). El subtipo H1N1 de la influenza A es el virus más común; sin embargo, otros subtipos como son el H1N2, H3N1 y el H3N2 también

El virus de la influenza A contiene ocho segmentos genéticos. La meta es combinar los genes *HA* y *NA* de la cepa viral 1 con los genes de la cepa viral 2, la cual crece bien en huevos embrionados y es inocua para los humanos

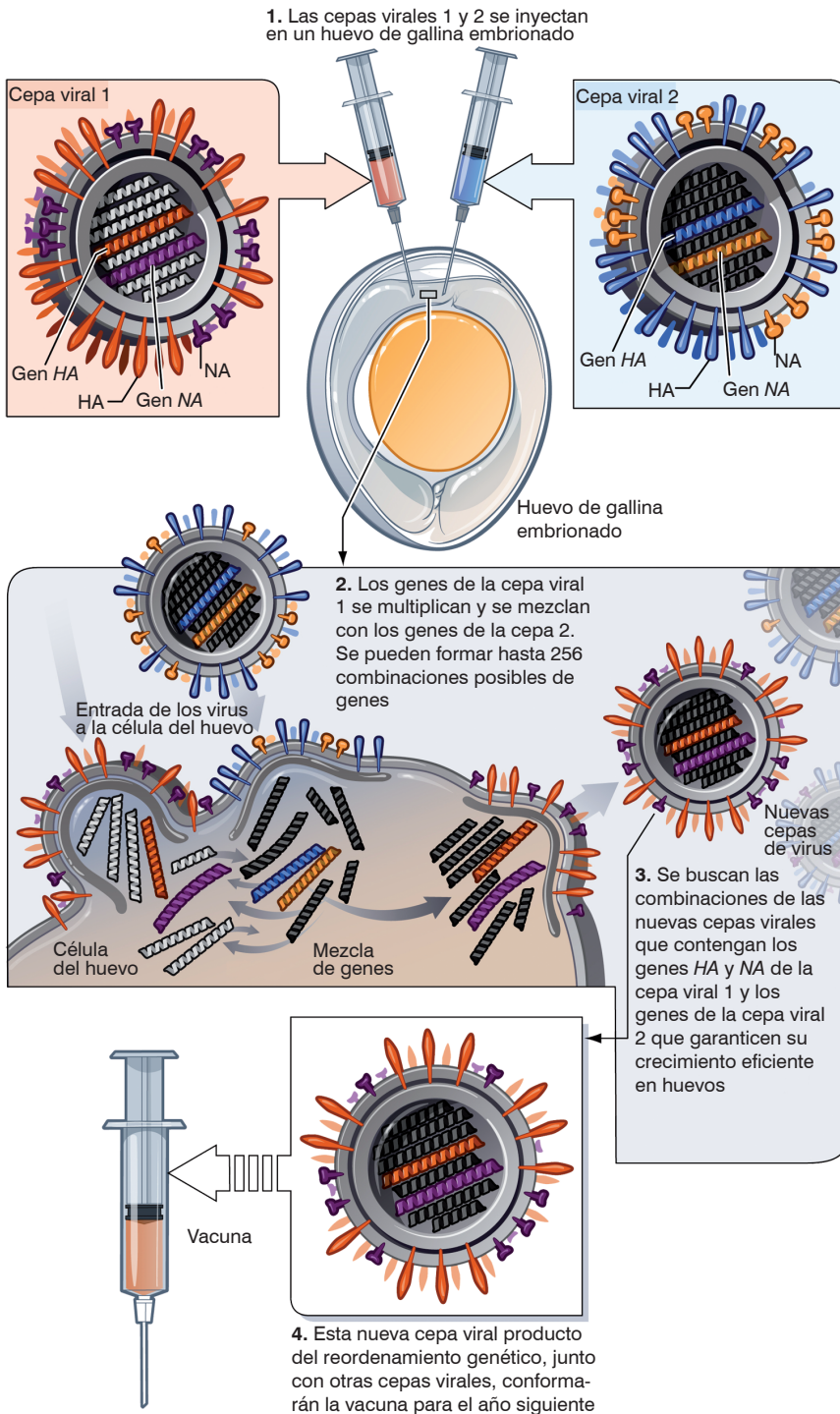


Figura 8. Técnica utilizada para la elaboración de vacunas contra el virus de la influenza.

Tabla 3. Principales indicaciones de la vacunación anual contra el virus de la influenza
Personas mayores de 65 años
Residentes de hogares geriátricos o de otro tipo de facilidades donde se brinde tratamiento para las enfermedades crónicas
Niños y adultos con enfermedades crónicas de los sistemas pulmonar y cardiovascular, incluyendo asma
Niños y adultos que requirieron seguimiento médico permanente u hospitalización en el año anterior debido a una enfermedad metabólica crónica, falla renal, hemoglobinopatía o inmunosupresión de cualquier tipo
Niños y adultos con cualquier condición que comprometa la función respiratoria o que aumente el riesgo de broncoaspiración (por ejemplo, alteraciones cognitivas, lesión de espina dorsal, desorden convulsivo y otras enfermedades neuromusculares)
Niños y adolescentes entre 6 meses y 18 años de edad que reciban terapia a largo plazo con aspirina y que puedan desarrollar síndrome de Reye como una complicación de la influenza
Mujeres que estén considerando el embarazo
Niños con edades entre 6 y 23 meses
Adultos con edades entre 50 y 64 años
Todo el personal de la salud
Personas que puedan transmitir el virus a otras personas consideradas de riesgo alto

circulan en los cerdos. El virus se disemina entre los cerdos por aerosoles y contacto directo e indirecto, y normalmente no infectan a los humanos; sin embargo, por alguno de los mecanismos ya mencionados, es posible que los virus de los cerdos infecten a los humanos y que la infección luego se pueda transmitir de persona a persona [90].

A mediados de marzo de 2009, el Ministerio de Salud de México informó un número creciente de casos de una enfermedad similar a la influenza. A finales de ese mes aparecieron dos casos en niños de California, de quienes se pudo aislar un virus de la influenza A(H1N1) con material genético de origen porcino, nunca antes identificado ni en cerdos ni en humanos; posteriormente se comprobó que era el mismo virus que estaba circulando en México. A finales de abril, luego de que se confirmaran brotes en Canadá, Estados Unidos y México, la OMS clasificó la enfermedad en fase 4 de alerta de pandemia y dos días más tarde, al comprobarse la transmisión del virus de persona a persona, la OMS aumentó a 5 el nivel de alerta y aconsejó a todos los países que estuvieran atentos a cualquier brote epidémico de influenza y neumonía grave, con el fin de detectar tempranamente los casos y poder brindar un tratamiento oportuno. Hasta el 19 de mayo de 2009, 40 países han informado a la OMS 9.830 casos confirmados de influenza A(H1N1), incluyendo 79 muertes, que se detallan en la **figura 9** [37, 91].

La enfermedad por el virus de la influenza porcina A(H1N1) en los humanos se presenta con las mismas manifestaciones clínicas que una influenza causada por un virus humano, con fiebre, tos, rinorrea, dolor de cabeza y malestar general; sin embargo, algunos casos se han presentado sin fiebre. La forma más grave de la enfermedad se ha observado en Canadá, Costa Rica, México y Estados Unidos, y en México el 25% de los afectados han tenido diarrea, en tanto que el 25% de los afectados en Estados Unidos han presentado vómito [90].

El virus de la influenza porcina A(H1N1), también llamado S-OIV (abreviatura en inglés por *swine-origin influenza virus*) ha desarrollado la capacidad de transmitirse fácilmente de persona a persona y, a diferencia del virus de la influenza de origen humano, afecta prevalentemente a niños y a adultos jóvenes; esto puede deberse a varios factores, entre ellos el hecho que los de mayor edad pueden haber estado expuestos a otros virus H1N1 por infección previa con el virus o por vacunación, o por la rápida diseminación del nuevo virus en los colegios y demás instituciones educativas. Se acepta que el período de incubación de esta infección varía entre 1 y 5 días en España, 4 a 6 días en el Reino Unido y entre 2 y 7 días en Estados Unidos [90].

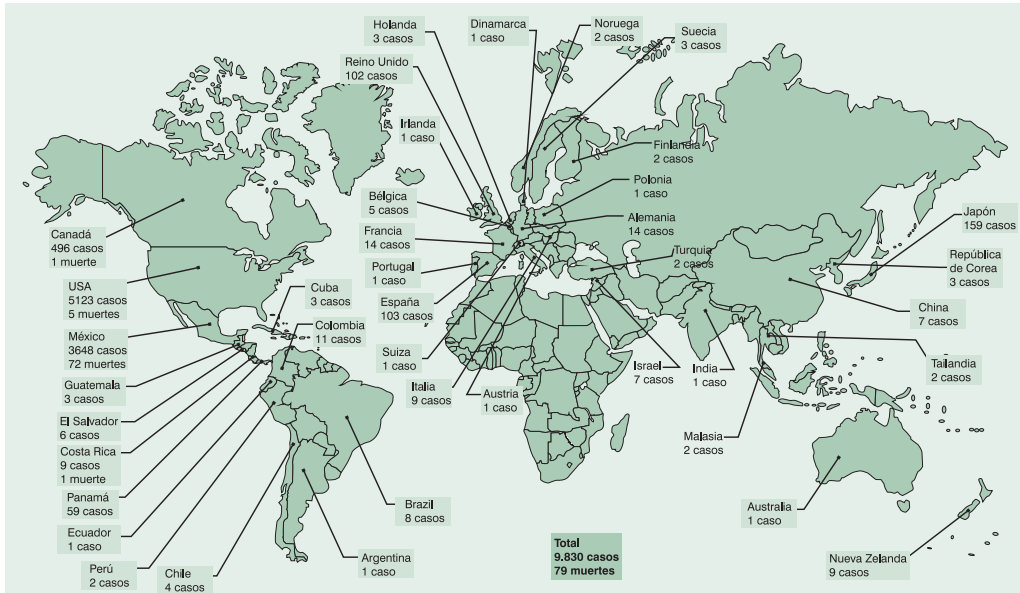


Figura 9. Mapa detallado con los casos confirmados y las muertes asociadas a la infección por el virus de la influenza porcina A(H1N1), al 19 de mayo de 2009, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud [91].

El nuevo virus H1N1 parece ser el resultado de una nueva reorganización genética entre un virus porcino que viene circulando en Norteamérica desde hace más de 10 años y un virus porcino aislado en Europa y Asia. Posee 6 de sus genes (*PB2*, *PB1*, *PA*, *HA*, *NP* y *NS*) provenientes del virus norteamericano y 2 genes (*NA* y *M*) provenientes del virus euroasiático. El virus norteamericano es a su vez un virus que ha sufrido un reordenamiento genético triple, con los genes *HA*, *NP*, *NA*, *M* y *NS* de origen porcino, los genes *PB2* y *PA* de origen aviar y el gen *PB1* de origen humano. En la **figura 10** se esquematiza el origen del nuevo virus de la influenza porcina A(H1N1) [91]. Este virus hasta el momento es sensible a oseltamivir (Tamiflu®) y zanamivir (Relenza®), a pesar de poseer el gen que le confiere resistencia a los antivirales inhibidores de la proteína M2, como la amantadina [90].

En el **anexo 2** se presenta la Guía de estudio y manejo de casos y sus contactos para la enfermedad similar

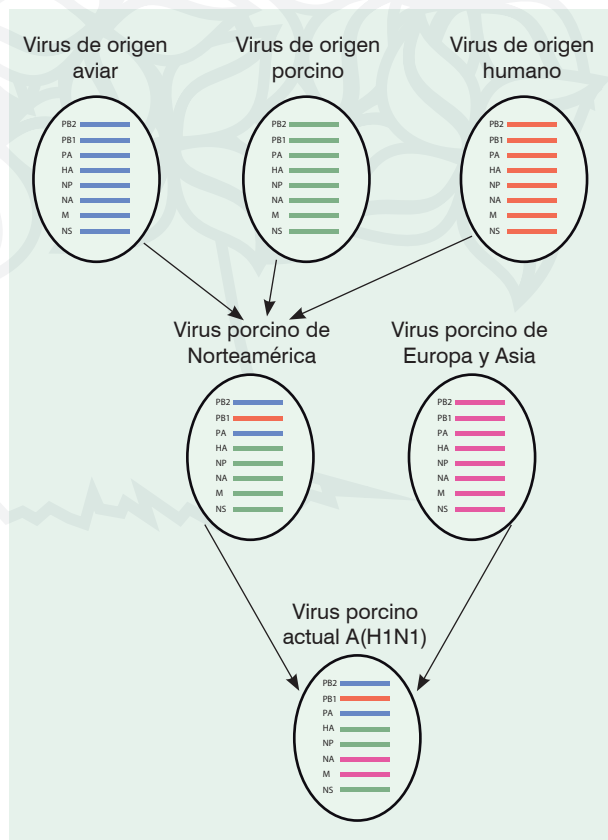


Figura 10. Esquema del origen del nuevo virus de la influenza A(H1N1).

a influenza, incluyendo el diagnóstico, manejo clínico y terapéutico, elaborado por el Ministerio de la Protección Social de Colombia.

Conclusiones

La aparición de un virus nuevo como el virus de la influenza porcina A(H1N1), demuestra la habilidad de estos virus para evolucionar y adaptarse a nuevas circunstancias que le permitan su permanencia. Su fácil y rápida transmisión a numerosos países de varios continentes muestra la facilidad con que la infección se disemina. El CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ha mantenido vigilancia continua sobre el virus de la influenza a raíz de la aparición de virus tan patógenos como los H5N1, enfocada en la prevención de pandemias no sólo de importancia para la salud de los humanos, sino con repercusiones económicas debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad en las aves domésticas y en los cerdos. Se deben combinar los esfuerzos para el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas que estén al alcance de laboratorios de nivel más básico, al igual que hacer disponibles antivirales seguros y con amplio espectro y producir vacunas que sean efectivas y permitan el cubrimiento mundial.

Abstract: Influenza is an acute viral disease that annually affects a large portion of the human population. Influenza is caused by influenza viruses, members of the *Orthomyxoviridae* family. Three types of influenza viruses are known: A, B y C; type A, affects a wide variety of animal species including humans, types B and C affect particularly humans, however they have been isolated from seals and pigs, respectively. Influenza viruses have the ability to cause epidemics and pandemics as they are constantly generating new strains that evade any previous immune response in their hosts. Their genome, divided into eight segments, allows the exchange of genetic material among viruses of other species that are simultaneously infecting one cell, facilitating transmission to other hosts. Currently, an epidemic worldwide outbreak is being caused by a novel pig strain A(H1N1), alerting all countries for a possible new pandemic. Effective control measures by the national governments are mandatory in order to slow the spread of the virus.

Key words: Influenza A, influenza virus, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment, vaccines.

Toro-Montoya AI, Aguirre-Muñoz CA. Influenza A. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 111-131.

Módulo 1 (Clinic and laboratory), number 73. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®.

Received on May 11, 2009; accepted on May 21, 2009.

Bibliografía

1. **Reid AH, Taubenberger JK.** The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol* 2003; 84: 2285-2292.
2. **Potter CW.** A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91: 572-579.
3. **Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, Bestebroer TM, Fouchier RA.** Influenza B virus in seals. *Science* 2000; 288: 1051-1053.
4. **Gouarin S, Vabret A, Dina J, Petitjean J, Brouard J, Cuvillon-Nimal D, et al.** Study of influenza C virus infection in France. *J Med Virol* 2008; 80: 1441-1446.
5. **Kimura H, Abiko C, Peng G, Muraki Y, Sugawara K, Hongo S, et al.** Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Res* 1997; 48: 71-79.
6. **Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, et al.** Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-2822.

7. **Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y.** Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-179.
8. **Compans RW, Meier-Ewert H, Palese P.** Assembly of lipid-containing viruses. *J Supramol Struct* 1974; 2: 496-511.
9. **Richardson JC, Akkina RK.** NS2 protein of influenza virus is found in purified virus and phosphorylated in infected cells. *Arch Virol* 1991; 116: 69-80.
10. **Klenk HD, Rott R, Orlich M, Blodorn J.** Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 1975; 68: 426-439.
11. **Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC.** Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 1994; 205: 17-23.
12. **Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG.** Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res* 1993; 29: 155-165.
13. **Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, et al.** Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72: 7367-7373.
14. **Martin K, Helenius A.** Transport of incoming influenza virus nucleocapsids into the nucleus. *J Virol* 1991; 65: 232-244.
15. **Sieczkarski SB, Whittaker GR.** Viral entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 285: 1-23.
16. **Stegmann T, Morselt HW, Scholma J, Wilschut J.** Fusion of influenza virus in an intracellular acidic compartment measured by fluorescence dequenching. *Biochim Biophys Acta* 1987; 904: 165-170.
17. **Fodor E, Brownlee G.** Influenza virus replication. In: Potter CW, ed. *Influenza*. Amsterdam; Elsevier. 2002: 1-29.
18. **Neumann G, Brownlee GG, Fodor E, Kawaoka Y.** Orthomyxovirus replication, transcription, and polyadenylation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 283: 121-143.
19. **Schmitt AP, Lamb RA.** Influenza virus assembly and budding at the viral budzone. *Adv Virus Res* 2005; 64: 383-416.
20. **Nayak DP, Hui EK, Barman S.** Assembly and budding of influenza virus. *Virus Res* 2004; 106: 147-165.
21. **Steinhauer DA, Skehel JJ.** Genetics of influenza viruses. *Annu Rev Genet* 2002; 36: 305-332.
22. **Aguirre-Muñoz CA, Arango-Restrepo AE.** Influenza aviar: estado actual. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 411-437.
23. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections - worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 453-458.
24. **Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG.** Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989; 63: 4603-4608.
25. **Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, Rott R.** On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology* 1978; 87: 13-20.
26. **Easterday BC.** Animal influenza. In: Kilbourne ED, ed. *Influenza viruses and influenza*. New York; Academic Press. 1975: 449.
27. **Ludwig S, Stitz L, Planz O, Van H, Fitch WM, Scholtissek C.** European swine virus as a possible source for the next influenza pandemic? *Virology* 1995; 212: 555-561.
28. **Belshe RB.** The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2209-2211.
29. **Simonsen L.** The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17 Suppl 1: S3-10.
30. **Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB.** The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87: 1944-1950.
31. **Pandemic Flu.** <http://www.pandemicflu.gov/index.html>.
32. **Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al.** Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-477.
33. **Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, et al.** Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998; 279: 393-396.
34. **Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, et al.** Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-1188.
35. **Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al.** Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-340.

36. **WHO.** Avian influenza. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html.
37. **WHO.** Influenza A(H1N1). <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.
38. **Monto AS.** Epidemiology of influenza. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4: D45-48.
39. **Glezen WP.** Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 25-44.
40. **Barker WH, Mullooly JP.** Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 798-811.
41. **Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, Van Strik R, Masurel N.** Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 334-340.
42. **Jordan WS, Jr., Badger GF, Dingle JH.** A study of illness in a group of Cleveland families. XVI. The epidemiology of influenza, 1948-1953. *Am J Hyg* 1958; 68: 169-189.
43. **Alford RH, Kasel JA, Gerone PJ, Knight V.** Human influenza resulting from aerosol inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122: 800-804.
44. **Easterday BC, Hinshaw VS, Halvorson DA.** Influenza. In: Calnek BW, Barnes HJ, Beard CW, McDougald LR, Saif YM, eds. *Diseases of poultry*. Ames; Iowa State University Press. 1997: 583-605.
45. **Webster RG, Kawaoka Y.** Avian influenza. *Crit Rev Poult Biol* 1988; 1: 211-246.
46. **Kida H, Yanagawa R, Matsuoka Y.** Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect Immun* 1980; 30: 547-553.
47. **Webster RG, Yakhno M, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG.** Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978; 84: 268-278.
48. **Hinshaw VS, Webster RG, Turner B.** Water-borne transmission of influenza A viruses? *Intervirology* 1979; 11: 66-68.
49. **Webster RG, Hinshaw VS, Bean WJ, Jr., Turner B, Shortridge KF.** Influenza viruses from avian and porcine sources and their possible role in the origin of human pandemic strains. *Dev Biol Stand* 1977; 39: 461-468.
50. **Ito T, Suzuki Y, Suzuki T, Takada A, Horimoto T, Wells K, et al.** Recognition of N-glycolylneuraminic acid linked to galactose by the alpha2,3 linkage is associated with intestinal replication of influenza A virus in ducks. *J Virol* 2000; 74: 9300-9305.
51. **Alexander DJ.** A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000; 74: 3-13.
52. **Kida H, Ito T, Yasuda J, Shimizu Y, Itakura C, Shortridge KF, et al.** Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994; 75 (Pt 9): 2183-2188.
53. **Claas EC, Kawaoka Y, de Jong JC, Masurel N, Webster RG.** Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology* 1994; 204: 453-457.
54. **Hinshaw VS, Bean WJ, Jr., Webster RG, Easterday BC.** The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine. *Virology* 1978; 84: 51-62.
55. **Scholtissek C, Burger H, Kistner O, Shortridge KF.** The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. *Virology* 1985; 147: 287-294.
56. **Hers JF.** Broad aspects of the pathology and pathogenesis of human influenza. *Am Rev Respir Dis* 1961 ;83: 84-97.
57. **Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Moggabgab WJ.** Bronchotracheal response in human influenza. Type A, Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* 1961; 108: 376-388.
58. **Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, Evans D.** Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *J Virol* 1994; 68: 3667-3673.
59. **Douglas RG.** Influenza in man. In: Kilbourne ED, ed. *Influenza virus and influenza*. New York; Academic Press. 1975: 397-446.
60. **Eccles R.** Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 718-725.
61. **Paisley JW, Bruhn FW, Lauer BA, McIntosh K.** Type A2 influenza viral infections in children. *Am J Dis Child* 1978; 132: 34-36.
62. **Price DA, Postlethwaite RJ, Longson M.** Influenza virus A2 infections presenting with febrile convulsions and gastrointestinal symptoms in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 1976; 15: 361-367.
63. **Hien TT, de Jong M, Farrar J.** Avian influenza--a challenge to global health care structures. *N Engl J Med* 2004; 351: 2363-2365.
64. **Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al.** Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-1385.

65. **Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Jr., Marine WM.** Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971; 127: 1037-1041.
66. **Robertson L, Caley JP, Moore J.** Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet* 1958; 2: 233-236.
67. **Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russell H, Vorland L, Thacker WL.** Pneumonia--a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 647-655.
68. **Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG.** Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 2006; 185: S48-53.
69. **Burnet F.** Influenza virus on the developing egg. I. Changes associated with the development of an egg-passage strain of virus. *Br J Exp Pathol* 1936; 17: 282-293.
70. **WHO.** http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza_web.pdf.
71. **CDC.** <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>.
72. **Brown TA, Murphy BR, Radl J, Haaijman JJ, Mestecky J.** Subclass distribution and molecular form of immunoglobulin A hemagglutinin antibodies in sera and nasal secretions after experimental secondary infection with influenza A virus in humans. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 259-264.
73. **Murphy BR, Clements ML.** The systemic and mucosal immune response of humans to influenza A virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989; 146: 107-116.
74. **Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al.** Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-1764.
75. **Monto AS.** Antivirals and influenza: frequency of resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: S110-112.
76. **Varghese JN, Laver WG, Colman PM.** Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9 Å resolution. *Nature* 1983; 303: 35-40.
77. **Hay AJ.** The action of adamantanamines against influenza A viruses: inhibition of the M2 ion channel protein. *Semin Virol* 1992; 3: 21-30.
78. **Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, et al.** Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-213.
79. **Moscona A.** Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-1373.
80. **Moscona A.** Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005; 353: 2633-2636.
81. **Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al.** Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-1343.
82. **Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK.** Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *Jama* 1996; 275: 295-299.
83. **Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB.** Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-40.
84. **Nichol KL.** Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4: D17-22.
85. **Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, et al.** Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; 282: 137-144.
86. **Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al.** The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-1412.
87. **Belshe RB, Ambrose CS, Yi T.** Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4: D10-16.
88. **Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, Sannella EC, Reed GW, Wolff M, et al.** Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine* 1999; 18: 82-88.
89. **Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y.** Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 1692-1740.
90. **New influenza A(H1N1) virus infections: global surveillance summary, May 2009.** *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 173-179.
91. **Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans.** Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Eng J Med* 2009; 360: 1-16.

Anexo 1

Recomendaciones para la recolección de muestras de pacientes con DX de caso sospechoso de nuevo virus de influenza A(H1N1)

1. Medidas de bioseguridad del personal de salud que toma la muestra

- La recolección de la muestra se debe realizar en un sitio destinado para tal fin. Recordar la continua desinfección de superficies e instrumentos con alcohol antiséptico o hipoclorito 0,5%.
- Los elementos de protección personal mínimos son: bata, gorro, tapabocas N95, doble guante, gafas o alguna protección ocular.
- Recordar el orden y la manera adecuada de colocarse cada elemento. Para retirarlos, lo primero que se quita son los guantes externos, con el otro par de guantes todavía puestos, se retiran la bata, las gafas o careta y el tapabocas. Los elementos desechables se descartan en bolsa roja adecuada. Las gafas y careta se desinfectan. Finalmente se retira el segundo par de guantes y se hace un lavado de manos adecuado.
- Sugerimos revisar las últimas recomendaciones de la OMS en materia de bioseguridad para los laboratorios que manejan muestras potencialmente infecciosas en el link: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/LaboratoryHumanspecimensinfluenza/en/index.html>

Casos sospechosos

Paciente con infección respiratoria febril aguda que reporta alguno de los siguientes antecedentes:

- Contacto estrecho con un caso sintomático, probable o confirmado de infección por virus de influenza A nuevo subtipo (H1N1) en los 7 días previos al inicio de síntomas
- Historia de viaje a países con transmisión sostenida de persona a persona, donde se han confirmado casos de influenza A nuevo subtipo (H1N1) en los 7 días previos al inicio de los síntomas
- Alto riesgo ocupacional con probabilidad de contacto con persona o secreciones infectadas con virus de influenza A nuevo subtipo (H1N1)
- Toda persona con IRAG inusitada vivo o muerto

2. Recolección de muestra

- Materiales: Hisopos estériles de poliéster, nylon o dacrón preferiblemente. En caso de no contar con éstos, usar hisopo de algodón. Medio de transporte viral.
- Muestra: Hisopado faríngeo: asegurándose de la recolección de células de la nasofaringe, aspirado nasofaríngeo o aspirado traqueal (paciente hospitalizado previa autorización médica).

En caso de utilizar hisopos estériles de poliéster o Nylon, éste puede quedar dentro del medio de transporte viral, cortando lo que sobra del mango de manera que el frasco se pueda cerrar herméticamente.

En caso de utilizar hisopos estériles de algodón con mango de madera, se debe introducir en el medio de transporte viral mezclar vigorosamente y posteriormente escurrir el hisopo contra

las paredes del tubo y eliminarlo en guardián (o según las condiciones disponibles para eliminar elementos cortopunzantes, asegurando que no se puedan liberar partículas al ambiente) una vez recolectada la muestra.

Si no cuenta con el medio de transporte viral, utilizar 2 mililitros de solución salina estéril.

En caso de recolectar aspirado nasofaríngeo se debe enjuagar la sonda con la solución salina y posteriormente envasar la solución recolectada en tubos estériles.

Una vez recolectadas las muestras respiratorias, deben refrigerarse de inmediato hasta su procesamiento para conservar la viabilidad del virus. Las muestras **no se deben congelar**.

3. Almacenamiento

Las muestras deben ser enviadas lo antes posible al Laboratorio de Salud Pública Distrital o Departamental según corresponda. Mientras se envían las muestras, éstas deben permanecer refrigeradas. En el caso de la Secretaría de Salud de Bogotá, para la recepción de muestras se requiere que se comunique antes a la línea del Centro Regulador de Urgencias (línea 123), para notificar que se va a realizar el envío de muestras, de manera que ellos dispongan lo necesario para la recepción de éstas en cualquier horario del día. El Instituto Nacional de Salud estará recibiendo muestras las 24 horas del día, los 7 días de la semana. Por favor, antes de realizar el envío de las muestras, comuníquese con el profesional del INS responsable de coordinar este proceso, Dra. Maria Teresa Naranjo al Celular No. 3113151403 o con el Laboratorio de Virología: 2207700 Ext. 439-441 o al e-mail: influenza@ins.gov.co

4. Transporte

Se debe utilizar triple empaque para el envío de la muestra:

- Empaque primario: lo constituye el vial de recolección.
- Empaque secundario: recipiente que contiene el vial (empaque primario) enrollado en papel absorbente. Ideal que este empaque secundario sea un frasco resistente y de cierre hermético.
- Empaque terciario: Nevera de icopor con pilas refrigerantes que contiene el empaque primario dentro del secundario. <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/instructionshipments/en/index.html>

5. No olvidar:

Marcar los viales de recolección con la identificación de cada paciente (nombre, fecha de recolección de la muestra y tipo de muestra). Se solicita también que se informe algunas condiciones como por ejemplo, si la muestra ha sido recolectada con escobillón de madera.

Anexar los documentos: ficha de notificación completa e historia clínica del paciente. Esta documentación debe dejarse en la parte externa del empaque protegida con plástico. Para cualquier información puede escribir al correo: influenza@ins.gov.co, o comunicarse telefónicamente:

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Laboratorio de Virología
Tel: (1) 220 7700 ext. 439 – 443 – 549

Anexo 2

Guía de estudio y manejo de casos y sus contactos para enfermedad similar a influenza, incluyendo el diagnóstico, manejo clínico y terapéutico. Versión mayo 1° de 2009

Comité Asesor para la Guía de estudio y manejo de casos y sus contactos para enfermedad similar a influenza, incluyendo el diagnóstico, manejo clínico y terapéutico

Gustavo Aristizábal, MD Médico pediatra, neumólogo, epidemiólogo. Secretaría Distrital de Salud - **Carlos Awad**, MD Médico internista, neumólogo. Hospital de Santa Clara - **Martha Isabel Alvarez**, MD, MPH Médica pediatra, infectóloga. Fundación Cardiolinfantil IC - **Ana Cristina Mariño**, MD Médica pediatra. Coordinadora Infectología Pediátrica Hospital Militar Central, SCP - **Jorge Alberto Cortés**, MD Médico internista, especialista en infectología. Profesor de Medicina, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Presidente Capítulo Central, Asociación Colombiana de Infectología.

Guías preliminares

Objetivos generales de la guía

Brindar a los médicos generales y otros trabajadores del área de la salud las definiciones para identificar los casos de enfermedad similar a influenza, así como las pautas de manejo de estos casos y sus contactos.

Se define como enfermedad similar a influenza para estas guías, a las patologías que pudieran considerarse como posibles casos de influenza en caso de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declare que la pandemia se encuentre en fase 4,5 ó 6 (ver más adelante).

Aspectos cubiertos por esta guía

Los aspectos cubiertos en esta guía comprenden:

1. Definición de casos de enfermedad similar a influenza tanto para el adulto como para el niño.
2. Estrategias de prevención para la comunidad, los trabajadores de la salud y las instituciones.
3. Manejo clínico, incluyendo indicaciones de manejo ambulatorio, recomendaciones de cuidado en casa, indicaciones de manejo hospitalario en primer, segundo y tercer nivel de atención, criterios para ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI).
4. Manejo de los contactos.

Grupos de pacientes en los cuales esta guía tiene aplicación

Esta guía podría aplicarse a cualquier paciente que acuda a urgencias o cualquier centro de salud durante el período de riesgo pandémico. Esta guía se ha diseñado para manejo de pacientes pediátricos y adultos, de ambos géneros, sin importar la comorbilidad.

Usuarios de la guía

Los usuarios de esta guía serán los médicos generales y médicos especialistas en consulta externa, triage, urgencias y centros hospitalarios de salud, incluyendo todos los niveles de aten-

ción (I-III nivel) y para aquellos que manejan pacientes en programas domiciliarios o centros de atención crónica y ambulatoria.

Recomendaciones

Estas guías fueron modificadas de acuerdo con la información disponible al 25 de abril de 2009. Se modificaron las definiciones de caso, no así las recomendaciones, ya que tenemos la percepción que éstas deben ser similares en el momento.

Definición de caso

■ Definición de casos sospechosos de influenza A por un nuevo subtipo

Persona de cualquier grupo de edad que presenta infección respiratoria aguda alta o baja acompañada de fiebre $\geq$ a 38°C y tos, con cuadro clínico de máximo cinco días de evolución y que reporta alguno de los siguientes antecedentes:

- Historia de viaje en los 7 días previos a países donde se han confirmado casos de influenza A H1N1 por subtipo nuevo.
- Contacto estrecho a un metro o menos de distancia con una persona que presenta IRA y con antecedente de viaje a países donde se han confirmado casos de influenza A H1N1 por subtipo nuevo.
- Caso de mortalidad por infección respiratoria aguda grave inusitada.

■ Caso probable de influenza A por un nuevo subtipo

Persona que satisface los criterios para un caso sospechoso de influenza A por subtipo nuevo y en quien se identifica influenza A subtipo H1 o influenza A no subtipificable.

■ Caso confirmado de influenza A por un nuevo subtipo

Persona que cumple con los criterios de caso sospechoso o probable en quien se identifica influenza A subtipo H1N1.

■ Definición de conglomerado

Dos o más casos sospechosos que presentan nexo por convivencia, estudio o trabajo.

En la definición de caso sospechoso la fiebre debe ser cuantificada por el caso o en la prestación de servicio de salud y los países afectados serán reportados por el boletín de situación de influenza A por subtipo nuevo disponible en la página web del Ministerio de la Protección Social.

Manejo clínico

¿Cómo evitar la transmisión?

Para la comunidad sin exposición conocida

- Lavado de manos frecuente, especialmente después de usar pañuelos de tela o papel.
- Evitar saludar de mano y de beso.

- Evitar frotarse los ojos.
- En lo posible, evitar asistir sitios de concentración masiva, que no sean necesarios.

Para los trabajadores de la salud

- Lavado de manos antes y después de entrar en contacto con todo paciente o con superficies tocadas por el paciente.
- Usar guantes para el examen físico o cualquier contacto directo con pacientes sospechosos, probables o confirmados. Usar mascarilla quirúrgica para el contacto a menos de 2 metros del paciente.
- Para el personal en Unidad de Cuidados Intensivos, Reanimación, Urgencias o Terapia Respiratoria o que realice procedimientos como intubación orotraqueal, nebulización o broncoscopia, se recomienda el uso de máscara (respirador) de alta eficiencia N95 (mayor de 95% de filtración de partículas menores a 5 µm), y aislamiento de contacto con guantes y bata para manejo de estos pacientes.
- Para el personal que toma las muestras para identificación viral se recomienda el uso de máscara (respirador) de alta eficiencia N95 (mayor de 95% de filtración de partículas menores a 5 µm), y aislamiento de contacto con guantes, bata, lentes protectores, polainas, gorros desechables.
- Uso de mascarilla quirúrgica para el manejo de pacientes con cualquier síntoma respiratorio (aislamiento por gotas).

Para los servicios asistenciales

- Designación de áreas de espera y de hospitalización de pacientes con enfermedad similar a influenza para que no estén en contacto directo con otros grupos de pacientes.
- Designación de grupos de personal de salud para el manejo de casos sospechosos.
- Los casos sospechosos deben usar pañuelo de tela o tapabocas o mascarilla durante su estancia en el hospital.
- Limitar las visitas de los familiares y la circulación de personal en las áreas con pacientes sospechosos, probables o confirmados.

Tabla. Equipo de protección personal para el cuidado de pacientes con influenza pandémica

	Entrada al área de cohorte pero sin contacto con pacientes	Contacto estrecho con el paciente (menor a un metro)	Procedimientos que generan aerosoles
Higiene de manos	Sí	Sí	Sí
Guantes	No	Sí	Sí
Delantal de plástico	No	Sí	No
Traje	No	No	Sí
Máscara quirúrgica	Sí	Sí	No
Respirador	No	No	Sí
Protección ocular	No	Evaluación de riesgo	Sí

Manejo de las personas con exposición sin síntomas (contactos asintomáticos)

¿Cómo se definen epidemiológicamente los contactos asintomáticos de pacientes con enfermedad similar a influenza?

Se define contacto como toda persona que ha cuidado, vivido o tenido contacto estrecho con el caso sospechoso, probable o confirmado (según definición del protocolo de vigilancia epidemiológica o ha estado compartiendo algún riesgo laboral, o haber tenido contacto directo con sus secreciones respiratorias o fluidos corporales. Se incluye el personal de salud.

- Contactos de alto riesgo:
 - Familiares de casos sospechosos, probables o confirmados.
 - Trabajadores de la salud con contacto de pacientes sospechosos, probables o confirmados sin protección.
- Contactos de bajo riesgo:
 - Trabajadores de la salud que no están en contacto estrecho (menor a 2 metros). Estos individuos no presentan síntomas.

¿Cuál es el manejo de contactos?

- Deben vigilarse (la familia, el mismo individuo) por 7 días enfatizando en temperatura dos veces al día y síntomas respiratorios, y/o gastrointestinales en el caso de los niños.
- No amerita consulta médica.
- No es necesario aislar en un centro médico a las personas en estas condiciones. Se les recomendará evitar la presencia en sus lugares de trabajo, escuelas, centro académico u otro tipo de lugar público.
- Ante la presencia de síntomas respiratorios durante los siguientes 7 días se deberá acudir al centro asistencial más cercano y solicitar la evaluación correspondiente; es obligatorio notificar previamente al personal de salud el antecedente de exposición a personas con Influenza.
- No se requiere solicitar estudios microbiológicos a contactos asintomáticos.

¿Qué pacientes no requieren atención médica y cómo se manejan en casa?

Pacientes con:

- Rinorrea, dolor faríngeo, fiebre, tos, cefalea, dolores musculares, malestar general que no comprometen su estado general.
- No presentan dificultad respiratoria.
- No hay alteración del estado de conciencia.
- Toleran la vía oral.

Manejo de los pacientes que no ameritan consulta médica:

- Acetaminofén para tratar mialgias y artralgias (ver tabla dosificación).
- Líquidos apropiados y abundantes: en niños se deben dar fraccionados.
- Reposo y permanencia en casa.
- No fumar y evitar exponerse al humo.
- No uso de aspirina en menores de 18 años.
- Incapacidad para laborar o estudiar (aislamiento social) por 7 días.
- No usar antitusivos, antibióticos ni medicamentos que no sean prescritos por médicos.
- Estar atentos a síntomas o signos que requieren atención médica.

¿Quiénes requieren atención médica?

Aquellas personas que presentan:

- Deshidratación.
- Disnea (dificultad respiratoria).
- Dolor torácico.
- Vómito persistente.
- Deterioro neurológico.
- Reaparición de la fiebre después de la defervescencia inicial.
- Espudo purulento asociado a alguno de los síntomas anteriores.
- Niños que presenten respiración rápida, o ruidos en el pecho al respirar, imposibilidad de beber líquidos, o niño menor de 2 meses que disminuya el apetito o presente fiebre.

NOTA: Se debe buscar manejar el mayor número posible de casos a nivel ambulatorio o domiciliario, y de requerir una atención institucional, en el caso de los niños debe intentarse manejo bajo estrategia de Salas ERA, si es un caso de leve intensidad, y está requiriendo aportes bajos de oxígeno, con un seguimiento estricto telefónico o presencial en las siguientes 48 horas para quienes logren darse de alta, apoyado eventualmente por estrategia de oxígeno domiciliario. En el caso de los adultos evaluar la opción de adaptar una estrategia equivalente de acuerdo con las características de cada institución.

Definición de los niveles de atención

En adultos

¿Cuáles son los criterios de hospitalización en primer nivel?

Pacientes que requieren atención médica y presentan:

- Disnea leve que logra saturación mayor a 90% a 2 L/min.

- Tolera bien la vía oral.
- Evoluciona favorablemente con el manejo inicial en las primeras 24 hrs.
- Motivos socioeconómicos o geográficos que imposibiliten su seguimiento.

Medidas de manejo en primer nivel:

- Medidas para evitar la transmisión.
- Hidratación (oral o SSN si no tolera la vía oral).
- Oxígeno por cánula nasal hasta 2 L/min.
- Acetaminofén (ver dosificación).
- Monitorización de signos vitales cada 4 hrs.
- Remitir en caso de evolución desfavorable.
- Tomar muestra para virus influenza en casos sospechosos.

¿Cuáles son los criterios de hospitalización en segundo nivel?

Pacientes que requieren atención médica y presentan:

- Evolución desfavorable en el primer nivel.
- Dificultad respiratoria dada por:
 - Retracciones supraclavicular, o intercostales, uso de músculos accesorios.
 - Cianosis.
 - Saturación O₂ menor de 90% con oxígeno por cánula nasal a un flujo de O₂ de 2 L por minuto, en adultos.
- Presencia de sepsis severa, definida por dos o más de los siguientes:
 - Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto).
 - Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto).
 - Leucocitosis (más de 12.000 leucocitos por μ L) o leucopenia (menos de 4.000 leucocitos por μ L).
 - Fiebre (temperatura mayor a 38°C) o hipotermia (temperatura inferior a 36°C).
 - Hipotensión con respuesta a la administración de cristaloides.
- Radiografía de tórax que muestre lesión lobar.
- Paciente con comorbilidad de base (EPOC, diabetes, falla cardíaca, cardiopatía).

Medidas de manejo segundo nivel:

- Medidas para evitar la transmisión.
- SSN de acuerdo con requerimiento por nivel de deshidratación.
- Oxígeno por cánula nasal o ventury de acuerdo a saturación.
- Acetaminofén (ver dosificación).
- Monitorización de signos vitales cada 4 hrs.
- Tomar muestra para virus influenza en casos sospechosos.
- Tomar hemograma, radiografía del tórax, pruebas de función renal.
- Remitir en caso de evolución desfavorable.
- Egreso hospitalario con tolerancia de la vía oral, desaparición de la fiebre, ausencia de disnea y saturación mayor a 85% al aire ambiente.

¿Cuáles son los criterios de manejo hospitalario en tercer nivel?

- Evolución desfavorable en el segundo nivel.
- Dificultad respiratoria de difícil manejo.
- Presencia de sepsis severa, definida por:
 - Hipotensión con respuesta inadecuada a reanimación con cristaloides.
 - Alteraciones neurológicas (obnubilación, confusión, etc.).
 - Falla renal (oliguria o elevación de creatinina).
 - Falla cardiovascular.

¿Cuáles son los criterios de manejo en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI)?

Criterios hospitalización en tercer nivel/UCI para pacientes adultos y pediátricos incluye alguno de los siguientes o de acuerdo a la consideración del equipo de la UCI:

- Evolución desfavorable en el segundo nivel.
- Dificultad respiratoria de difícil manejo.
- Presencia de sepsis severa definida por:
 - Falla multiorgánica.
 - Inminencia o falla ventilatoria.
 - Paciente con deterioro neurológico progresivo.

En Niños

¿Cuáles son los criterios de hospitalización en primer nivel?

Paciente que no reúne los criterios de segundo ni de tercer nivel, pero que presente dificultad respiratoria de leve intensidad y requiere oxígeno por cánula nasal a máximo 1 litro por minuto, y que no logra controlarse dentro del esquema de manejo de las Salas ERA .

Manejo en primer nivel:

- Medidas para evitar la transmisión.
- Hidratación (oral o SSN si no tolera la vía oral).
- Oxígeno por cánula nasal hasta 1 L/min.
- Beta 2 inhalados en IDM, con inhalocámara, en esquema de exacerbación si hay componente bronco obstructivo.
- Acetaminofén (ver dosificación).
- Monitorización de signos vitales cada 4 hrs.
- Remitir en caso de evolución desfavorable.
- Tomar muestra para virus influenza en casos sospechosos.

¿Cuáles son los criterios de hospitalización en segundo nivel?

- Niño entre 3 y 12 meses con cuadros de componente bronco obstructivo o neumonía.
- Todos los niños con los diagnósticos definidos previamente, que requieran oxígeno a más de 1 litro por minuto con cánula nasal, para lograr saturación de oxígeno mayores de 90%.
- De reunir criterios de manejo en salas ERA, aquel que teniendo estas condiciones no responde rápidamente al manejo definido para las mismas.

Manejo segundo nivel:

- Medidas para evitar la transmisión.
- SSN de acuerdo a requerimiento por nivel de deshidratación, vía oral según tolerancia.
- Oxígeno por cánula nasal o ventury de acuerdo a saturación.
- Beta 2 inhalados en IDM, con inhalocámara, en esquema de exacerbación si hay componente bronco obstructivo.
- Acetaminofén (ver dosificación).
- Monitorización de signos vitales cada 4 hrs.
- Tomar muestra para virus influenza en casos sospechosos.
- Tomar hemograma, radiografía del tórax, pruebas de función renal.
- Remitir en caso de evolución desfavorable.

- Egreso hospitalario con tolerancia de la vía oral, desaparición de la fiebre, ausencia de disnea y saturación mayor a 85% al aire ambiente.

¿Cuáles son los criterios de hospitalización en tercer nivel?

Cualquier niño que presente alguno de los siguientes indicadores de severidad, debe ser remitido a una Institución de tercer nivel:

- Idealmente todo menor de tres meses con requerimiento de oxígeno, o niño de cualquier edad con requerimientos de oxígeno con cámara cefálica, a más de 35% de FIO₂ (fracción inspirada de oxígeno). De reunir criterios de manejo en salas ERA, aquel que teniendo estas condiciones no responda rápidamente al manejo definido para las mismas.
- Imposibilidad para beber líquidos.
- Vomita todo.
- Estridor en reposo.
- Letárgico o inconsciente.
- Paciente con cuadro clínico de sépsis o aspecto tóxico.
- Paciente con enfermedad pulmonar crónica de base o cardiopatía.
- Niño o niña menor de seis meses de edad cronológica con antecedente de prematurez extrema.
- Episodios de apnea durante la enfermedad actual.

Medidas de manejo tercer nivel:

De acuerdo a las características de cada caso en particular, en protocolos acordes a las condiciones de la situación presentada para los casos que ameriten tercer nivel con o sin UCI.

Manejo antiviral (oseltamivir)

Manejo terapéutico

Las indicaciones para uso de antivirales en casos sospechosos en adultos incluyen cualquiera de los siguientes, de acuerdo con criterios médicos (ver cuadro de dosificaciones):

- Paciente con progresión rápida de su enfermedad.
- Paciente previamente sano con criterio de hospitalización en UCI.
- Paciente con diagnóstico clínico y radiográfico de neumonía que requiera hospitalización en segundo o tercer nivel.
- Trabajador de salud con enfermedad similar a influenza con exposición a casos sospechosos, probables o confirmados.
- Gestante en 2° y 3° trimestre.
- EPOC o patología pulmonar previa que requiera hospitalización en segundo o tercer nivel.

- Falla cardíaca o patología cardíaca previa que requiera hospitalización en segundo o tercer nivel.
- Terapia inmunosupresora, trasplante o sida.

Las indicaciones para uso de antivirales en casos sospechosos pediátricos incluyen cualquiera de los siguientes, de acuerdo con criterios médicos:

- Paciente con progresión rápida de su enfermedad.
- Paciente previamente sano con criterio de hospitalización en UCIP.
- Paciente con diagnóstico clínico y radiográfico de neumonía que requiera hospitalización en segundo o tercer nivel.
- Pacientes que tienen alto riesgo de presentar influenza severa y complicada:
 - Enfermedad pulmonar crónica que requiera hospitalización en segundo o tercer nivel.
 - Cardiopatía congénita compleja que requiera hospitalización en segundo o tercer nivel.
 - IRC que requiera hospitalización.
 - Inmunosuprimidos, transplantados e infección por VIH.
- Pacientes con circunstancias sociales, personales, o familiares en quienes la enfermedad implica un riesgo alto para el paciente o su entorno (Ejemplos: pacientes en albergues e instituciones de bienestar, beneficiarios de alojamientos temporales).

El tratamiento debe iniciarse en las primeras 48 horas de aparición de los síntomas y continuarse 24 a 48 horas después de su resolución (máxima duración de la terapia 5 a 7 días), salvo en los casos de UCI donde debe analizarse la situación de cada caso en particular para evaluar su justificación, a la luz de los avances que se estén logrando sobre su utilidad por la entidades internacionales de salud.

Profilaxis

Las indicaciones para uso de antivirales en casos sospechosos adultos incluye:

- Trabajador de la salud con contacto de alto riesgo (ver cuadro de dosificación).

Nota: Para los siguientes grupos poblacionales se recomienda tratamiento si y sólo si son casos sospechosos:

- Mujer en 2° y 3° trimestre de embarazo.
- Pacientes inmunosuprimidos, trasplantados o con VIH.

Otras medidas farmacológicas

¿Qué medicamentos no se deben administrar?

El siguiente medicamento está contraindicado:

Aspirina en menores de 18 años

Manejo antibiótico

El manejo antibiótico recomendado se realizará en los siguientes pacientes adultos o pediátricos que presentan:

- Diagnóstico sindromático de neumonía (taquicardia, taquipnea, estertores localizados, y en niños retracciones, con compromiso radiográfico lobar o multilobar).
- Pacientes con mejoría de episodio febril respiratorio inicial que presentan complicación (nuevo episodio de síntomas y hallazgos sugestivos de neumonía).
- En adultos y niños que no hayan recibido previamente antibióticos se administrará ampicilina/sulbactam. Se realizará tratamiento dirigido de acuerdo con identificación microbiológica.
- En pacientes con uso previo de antibióticos, el uso se hará de acuerdo con la epidemiología local de las infecciones respiratorias nosocomiales. Se realizará tratamiento dirigido de acuerdo con identificación microbiológica.

Ministerio de la Protección Social
Bogotá D.C.
Mayo 2009

Dosificaciones		
	Adultos	Niños
Acetaminofén	500 mg cada 6 horas (máximo 4 g/día)	Sólo con fiebre (temperatura mayor a 38,3°C) 10-15 mg/K por dosis hasta cada 6 horas
Oseltamivir (terapéutico)	75 mg 2 veces al día por 5 días	Menores de 13 años: • 30 mg 2 veces al día para ≤15 Kg • 45 mg 2 veces al día para >15-23 Kg • 60 mg 2 veces al día para >23-40 Kg • 75 mg 2 veces al día para >40 mg Menores de 1 año: • 12 mg 2 veces al día para < 3 meses • 20 mg 2 veces al día para 3 a 5 meses • 25 mg 2 veces al día para 6 a 11 meses
Oseltamimivir (profiláctico)	75 mg una vez al día por 7 días	Menores de 13 años: • 30 mg una vez al día para ≤15 Kg • 45 mg una vez al día para >15-23 Kg • 60 mg una vez al día para >23-40 Kg • 75 mg una vez al día para >40 mg
Ampicilina/sulbactam	1,5 g IV cada 6 horas	200-300 mg/K/día dividido en 4 dosis (cada 6 hrs)