



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

INFLUENZA A (H1N1): UN RESUMEN DE LECCIONES APRENDIDAS

*Dr. José Luis Viruez Soto, **Dr. Oscar Vera Carrasco

RESUMEN

A finales de marzo de 2009 fue aislado un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino, diseminándose inicialmente por México y EE.UU., y después internacionalmente. Varios estudios realizados en animales demostraron que esta nueva mutación viral posee una mayor morbimortalidad que el virus de la influenza estacional. Su transmisibilidad es ligeramente superior a la de la gripe estacional, y equivalente a la de las anteriores pandemias. Su patogenicidad y virulencia son bajas. El cuadro clínico es similar al típico de la gripe estacional, con curación espontánea, si bien el espectro clínico es extenso, pues va desde casos asintomáticos hasta neumonía grave o mortal. La población afectada ha sido predominantemente joven, de menos de 30 años. Menos de la mitad de los pacientes hospitalizados en EE.UU. y de los casos mortales en México presentaban enfermedades crónicas o procesos de base concomitantes. Un hecho descrito y preocupante fue la sobreinfección bacteriana pulmonar; la que osciló desde el 4 al 29 % en los casos severos que resultaron en hospitalización o muerte en los Estados Unidos, Argentina, Australia y Nueva Zelanda. Para la prevención y control de la infección, a través de la reducción de susceptibles, se ha dispuesto el uso de una vacuna monovalente específica contra el virus.

Finalmente, se debe tener en cuenta que los conocimientos acerca de la infección por el virus de influenza A (H1N1) se modifican en forma permanente por lo cual es muy probable que el presente documento deba ser actualizado en el futuro.

Palabras clave: influenza A (H1N1), pandemia, complicaciones, prevención, tratamiento.

ABSTRACT

In late March 2009 was isolated a new virus influenza A (H1N1) of swine origin, spreading from Mexico and the U.S. initially, and then internationally. Studies in animals have shown that this new virus mutation has a higher morbidity than the seasonal flu virus. Its transmissibility is slightly higher than seasonal flu, and equivalent to that of previous pandemics. Pathogenicity and virulence are low. The clinical picture is similar to the typical seasonal flu, with spontaneous recovery, although the clinical spectrum is broad, as it goes from asymptomatic to severe or fatal pneumonia. The affected population is predominantly young, less than 30 years. Less than half of hospitalized patients in the U.S. and fatal cases in Mexico had chronic diseases or concomitant underlying processes. A disturbing fact was described and pulmonary bacterial superinfection, which ranged from 4 to 29% in severe cases resulting in hospitalization or death in the United States, Argentina, Australia and New Zealand. For prevention and infection control through the reduction of susceptibles, is arranged use of a specific monovalent vaccine against the virus.

* Médico especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva-Hospital Militar Central

** Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva-Profesor de Pre y Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA)

Responsible: Dr. José Luis Viruez Soto. **E.mail:** jlvirue@gmail.com

Finally, it should be noted that knowledge about the infection of influenza A (H1N1) are modified on an ongoing basis so it is very likely that this document should be updated in the future.

Keywords: influenza A (H1N1), pandemic, complications, prevention, treatment.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del 2009 asociada al virus de la Influenza A (H1N1) tuvo su origen en una mutación genómica del virus de la influenza porcina, los primeros brotes epidémicos se reportaron en México y Estados Unidos. Varios estudios realizados en animales demostraron que esta nueva mutación viral posee una mayor morbimortalidad que el virus de la influenza estacional.^{1,2}

La gripe por influenza A (H1N1) es causada por un virus ARN perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*; del cual existen tres tipos: A, B y C. El tipo A se subclasifica según sus proteínas de superficie, la hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), de la cual depende su capacidad para provocar las formas más graves de la enfermedad; el tipo A puede presentarse en hasta 144 combinaciones, desde (H1N1) hasta (H16N9), ya que se han detectado 16 hemaglutininas (H) y 9 neuroaminidasas (N).

En el caso del virus A (H1N1), el análisis filogenético demostró que la neuraminidasa y segmentos genómicos de la proteína matriz tienen su origen en el virus de influenza eurasiática semejante a (H1N1). Los otros seis segmentos genómicos se derivan de una triple combinación norteamericana H1N1/H1N2/H3N2. Lo anterior significa que esta nueva cepa viral se deriva de la combinación de dos diferentes que circulan en continentes distintos.³

La presentación clínica de esta enfermedad es variable, oscila desde un cuadro gripal leve a una neumonía grave con evolución rápida hasta la falla multiorgánica; la misma que requiere el ingreso del paciente a una Unidad de Terapia Intensiva (UTI), y se asocia a elevadas tasas de mortalidad.

De manera semejante a la gripe por influenza estacional, el virus de la

influenza A (H1N1) se transmite por tres vías:

1. Exposición por contacto,
2. Gotas infecciosas (saliva, secreción bronquial) e,
3. Inhalación de partículas infecciosas del medio ambiente.

La proximidad del paciente infectado por el virus A (H1N1) sobretodo a menos de 1.8 metros, es importante para la diseminación a un nuevo huésped de las partículas infectantes. Es importante tomar en cuenta que también se transmite de manera indirecta por fómites o superficies de contacto. El período de incubación es de 1 a 7 días. Las personas infectadas inician la diseminación del virus un día antes de iniciar los síntomas, lo que persiste hasta que se resuelve la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el 80% de los casos diseminan el virus a los 5 días, 40% a los 7 días y el 10% a los 10 días, período que puede alargarse en niños, adultos jóvenes y personas inmunosuprimidas.^{3,4}

Los factores de riesgo asociados son: edad > 60 años, presencia de enfermedades crónicas como cardiopatía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, obesidad, cáncer, e inmunodepresión.^{3,4,5}

Desde el punto de vista histológico, las diferentes autopsias publicadas han demostrado distintos patrones histológicos; 1) daño alveolar difuso, 2) bronquiolitis obliterante y 3) daño alveolar difuso asociado a hemorragia alveolar.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS A (H1N1)

La mayoría de los pacientes infectados por la gripe A (H1N1) debutan con síntomas de compromiso del tracto

respiratorio superior, similares a los de la gripe por influenza estacional.

En un estudio de 642 casos confirmados durante el primer brote en EEUU el 2009, el 60% de los pacientes tenían 18 años de edad y 18% antecedente de contacto previo (viaje en los últimos 7 días a México). Entre las manifestaciones clínicas más comunes se reportó: fiebre (94%), tos (92%), dolor de garganta (66%), diarrea (25%) y vómitos (25%).³

En 863 casos confirmados en Ontario-Canadá se reportó la prevalencia de tos (92%), fiebre (91%) dolor de garganta (41%) y síntomas gastrointestinales (24%), con una tasa de hospitalización de 3,6% y un índice de letalidad de 0,2.⁶

En cambio, los pacientes con progresión rápida hacia la falla respiratoria aguda mostraron una prevalencia de fiebre, tos, disnea, aumento del trabajo respiratorio, elevación de la LDH, infiltrados pulmonares en parches bilaterales, elevación de CPK y linfopenia.⁷ (Cuadro N° 1)

**CUADRO N° 1
SIGNOS DE PELIGRO Y SEVERIDAD
ASOCIADOS A LA GRIPE A (H1N1) DE
ACUERDO A LA PAHO⁷**

- Disnea de reposo y/o aumento del trabajo respiratorio
- Cianosis
- Expectoración mucohemática
- Dolor torácico
- Alteración de la consciencia
- Fiebre elevada y persistente por más de tres días
- Hipotensión arterial sistémica
- En niños, se incluyen a la taquipnea o disnea y la somnolencia

EXAMENES DE LABORATORIO

Existen seis diferentes tipos de **pruebas de diagnóstico rápido** que detectan antígeno del virus, los cuales tienen una sensibilidad que varía de 40 a 100% y una especificidad de 52 a 100%, cuando se comparan con cultivo viral o RT-PCR. Los valores para la detección del nuevo virus A (H1N1) aún no se establecieron. Idealmente, la muestra de exudado faríngeo, nasofaríngeo, lavado nasal,

aspirado bronquial o traqueal debe tomarse en los primeros tres días del inicio de los síntomas. El cultivo viral es el estándar de oro, además permite que el virus sea tipificado y caracterizado antigénicamente. También se puede realizar el diagnóstico por determinaciones serológicas al mostrar un incremento de cuatro veces en la titulación de anticuerpos contra influenza en una segunda muestra. El suero en la fase de convalecencia debe obtenerse entre los días 10 a 21 del inicio del cuadro. Las técnicas serológicas más frecuentemente empleadas son las de neutralización y la inhibición por hemaglutinación.²⁵

La prueba confirmatoria durante la pandemia fue RT-PCR en tiempo real, el nuevo virus influenza A (H1N1) es positivo para influenza A, pero negativo para H1 y H3 por RT-PCR.^{26, 27}

COMPLICACIONES

Un hecho descrito y preocupante fue la sobreinfección bacteriana pulmonar; la que oscilo desde el 4 al 29 % en los casos severos que resultaron en hospitalización o muerte en los Estados Unidos, Argentina, Australia y Nueva Zelanda.^{11, 12, 13, 15} Entre estos agentes patógenos se identificaron al: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis, y Haemophilus influenzae.^{16, 17}

La coinfección con neumococo se correlacionó con un aumento de tasa de letalidad entre los pacientes con influenza A (H1N1).¹⁵

Los hallazgos clínicos sugestivos de neumonía bacteriana asociada a la neumonía por A (H1N1) son los siguientes¹⁸:

- Reparación de la fiebre después de un período breve de remisión.
- Tinción de Gram y/o cultivo del esputo que demuestre la presencia de: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae o Moraxella catarrhalis.

- Consolidación lobar en la radiografía torácica, en lugar del patrón intersticial típico de la neumonía viral.
- Leucocitosis progresiva.
- Inicio de la afección respiratoria entre cuatro a siete días después de los primeros síntomas, en lugar de uno o dos días después que los síntomas iniciales, la segunda más sugerente de neumonía primaria influenza.

En una revisión de 826 pacientes hospitalizados en Singapur, 9 presentaron complicaciones neurológicas; la más frecuentes fueron las convulsiones; también se reportaron estados confusionales, pérdida de conocimiento, encefalopatía aguda, encefalitis, encefalomielitis, accidente vascular cerebral y accidente isquémico transitorio.^{19, 20}

Otras complicaciones descritas durante la epidemia de la neumonía A (H1N1) incluyeron a la insuficiencia renal aguda, la rhabdomiólisis, síndrome hemofagocítico y la disfunción orgánica múltiple. Se reportaron datos que orientan a sospechar que esta enfermedad se asocia a estados de hipercoagulabilidad; sin embargo aún se necesitan más investigaciones.²¹⁻²⁴

MEDIDAS DE TRATAMIENTO GENERAL Y ESPECÍFICO

Cuando un individuo manifiesta síntomas compatibles con influenza A (H1N1), se debe recomendar que permanezca en casa y en reposo, para mejorar los síntomas y evitar contagio a otras personas. Como en la mayoría de las infecciones virales, en los casos de influenza no complicados y de curso leve a moderado, deberán utilizarse medidas generales como: aumentar el aporte de líquidos, aumentar el consumo de frutas con mayor contenido de vitamina A y C. No se recomienda suspender la lactancia materna si la madre enferma. Deben evitarse los lugares concurridos, así como cambios bruscos de temperatura, tabaquismo y exposición

a contaminantes dentro de la casa. El control de la fiebre es mejor realizarlo por medios físicos, evitando en los niños el uso de salicilatos (por la asociación con el síndrome de Reye). Cuando el estado clínico del paciente lo requiera, se podrán administrar paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos con efecto antipirético (ibuprofeno).³¹

No se recomienda utilizar antibióticos profilácticos para prevenir neumonías secundarias; éstos se utilizarán si existe sospecha o se tiene confirmada una infección bacteriana agregada. Es importante hacer hincapié en los datos de alarma que sugieren el agravamiento y necesidad de manejo hospitalario.³¹⁻³³

Existen dos grandes grupos de **fármacos antivirales** que han sido utilizados en el tratamiento y profilaxis de infecciones por virus de la influenza: **los derivados de adamantanos** (amantadina y rimantidina) y **los inhibidores de la enzima neuraminidasa** (oseltamivir y zanamivir). Los cuatro medicamentos tienen utilidad clínica al reducir la duración de los síntomas cuando son empleados en las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad. También pueden ser efectivos en la quimioprofilaxis.^{28,29,30}

Derivados de los adamantanos

La **amantadina** y la **rimantadina** inhiben la replicación de los virus de influenza A al bloquear la acción de la proteína M2, pero no los de influenza B, se administran por vía oral y se utilizan para el tratamiento o quimioprofilaxis. Cuando se administran dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, estos medicamentos disminuyen la excreción viral y reducen en promedio un día la duración de la enfermedad. El tratamiento se recomienda por cinco días y cuando se utilizan para quimioprofilaxis, son efectivos en 70-90%. La eficacia y efectividad de la amantadina y rimantadina para prevenir las complicaciones de la influenza son hasta el momento desconocidas. No existen ensayos clínicos controlados de alta calidad que permitan demostrar

la efectividad de la amantadina en el tratamiento de la influenza. Tienen algunos efectos adversos como insomnio, alucinaciones, fosfenos, acufenos, cefalea, que son más frecuentes en personas de la tercera edad. La rimantadina tiene menos efectos adversos en el sistema nervioso central. No se recomienda la utilización de amantadina o rimantadina durante el embarazo por considerarse teratogénicas. Se ha descrito resistencia viral a los dos medicamentos; para la amantadina se detectó resistencia desde 1965. En especial las cepas del virus influenza A (H1N1) que han circulado en 2009 son resistentes a amantadina y rimantadina.^{28,29,30}

Inhibidores de la neuraminidasa

Los inhibidores de la neuraminidasa (**zanamivir, oseltamivir**) tienen actividad contra influenza A y B, bloqueando el sitio activo de la neuraminidasa, impidiendo de esta manera la liberación de los virus preformados, su uso en las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad, disminuyen la excreción del virus y reducen la duración de los síntomas de la influenza por 36 horas. En ensayos clínicos se ha encontrado que el oseltamivir disminuye las complicaciones de las vías respiratorias bajas (neumonía y bronquitis), disminuye uso de antibióticos y el riesgo de hospitalización. Estos resultados fueron observados tanto en adolescentes y adultos sanos como en aquellos individuos en grupos de alto riesgo. No hay estudios concluyentes sobre el impacto de estos medicamentos en la mortalidad asociada a influenza. Un estudio de meta-análisis sobre profilaxis en brotes estacionales en adultos sanos no vacunados demostró que el oseltamivir ofrece una protección de 74%. Los efectos adversos del oseltamivir son náusea, vómito, reacciones cutáneas, palpitaciones, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, trastornos de tipo neuropsiquiátrico, diplopía y trastornos visuales; con zanamivir, además, mareos, diarrea, tos, broncoespasmo en

pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, EPOC y asma. Se han descrito pocos efectos adversos en el sistema nervioso central. Aun cuando existe información limitada en relación al uso de los inhibidores de la neuraminidasa en mujeres embarazadas, se recomienda su uso cuando el beneficio es mayor al riesgo; después del primer trimestre de gestación parece haber un riesgo bajo. A partir de su uso se ha observado un incremento de la resistencia viral de 1% hasta 5% en la última época estacional.^{28, 29, 30}

En algunos pacientes que evolucionaron hasta el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (Cuadro N° 2), y desarrollaron hipoxemia refractaria a la ventilación mecánica convencional, llegando a necesitar medidas de rescate como la ventilación mecánica en decúbito prono, que al igual que otras opciones terapéuticas de rescate desarrolladas publicadas no mostraron un resultado beneficioso sobre la morbilidad. No se tiene experiencia con otras medidas como el óxido nítrico inhalado, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, y/o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), debido a que no se encuentran disponibles en nuestro medio.^{8, 9, 10}

CUADRO N°2 CRITERIOS DE LESIÓN PULMONAR AGUDA (LPA) Y/O SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA) EN LA ALTURA ^{1º}

- Infiltrados pulmonares en más de dos cuadrantes
- Índice de Kirby o índice de oxigenación PaO₂/FIO₂ menor de 150 (LPA) y a 100 (SDRA)
- Hipoxemia refractaria
- Disminución de la distensibilidad pulmonar

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión constituye aún una medida fundamental para la disminución de morbilidad, por lo que destacamos:

- Eliminar en lo posible el riesgo

- potencial a exposición
 - Participación en las áreas de triage y selección de enfermos
 - Programa de vacunación
 - Uso de oseltamivir
 - Equipo protector. Uso de lentes y guantes no estériles
 - Mascarillas de protección N95
 - Lavado de manos
 - Sanización de las áreas de contacto y equipo de anestesia
- Extremar precauciones en procedimientos que generen aerosoles: broncoscopia, inducción de esputo, intubación orotraqueal y extubación, aspiración abierta de la vía aérea y reanimación cardiopulmonar.
- Cabe destacar que la mayoría de los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria y aquellos que desarrollaron neumonía y sus complicaciones se manejaron dentro del hospital.

REFERENCIAS

1. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med*. 2009; 361 (2): 115 - 119 .
2. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM. et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009; 360 (25): 2616 - 2625 .
3. World Health Organization. Epidemiological summary of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus—Ontario, Canada, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009 ; 84 (47): 485 - 491
4. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al ; INER Working Group on Influenza . Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009 ; 361 (7): 680 - 689
5. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 64-76.
6. Dawood FS, Jain S, Finelli L. Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615.
7. World Health Organization. Recommended use of antivirals. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html.
8. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872
9. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302:1888.
10. Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361:2591
11. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) -- United States, May-August 2009. *MMWR* 2009; 58(Early Release):1-4.
12. ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925.
13. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009; 4:e8540.
14. Murray RJ, Robinson JO, White JN, et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and methicillin resistant Staphylococcus aureus co-infection. *PLoS One* 2010; 5:e8705.
15. Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2010; 50:e59.
16. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177: 166.
17. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011; 139:555.
18. Wright PF, Kirkland KB, Modlin JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2009; 361:e112.
19. Tan K, Prerna A, Leo YS. Surveillance of H1N1-related neurological complications. *Lancet Neurol* 2010; 9:142.

20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:773
21. Ayala E, Kagawa FT, Wehner JH, et al. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2009; 302:1863.
22. Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, et al. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can J Cardiol* 2011; 27:514.
23. Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 2011; 15:R80.
24. Martin-Loeches I, Papiol E, Rodríguez A, et al. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit Care* 2011; 15:R66.
25. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children - Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2009; 48: 1003-32.
26. Escuret V, Frobert E, Buscambert-Duchamp M, Sabatier M, Grog I, Valette M, et al. Detection of human influenza A (H1N1) and B strains with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Clin Virol*. 2008; 41: 25-8.
27. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000; 18: 957-1030
28. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 2395-402.
29. Escuret V, Frobert E, Buscambert-Duchamp M, Sabatier M, Grog I, Valette M, et al. Detection of human influenza A (H1N1) and B strains with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Clin Virol*. 2008; 41: 25-8.
30. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000; 18: 957-1030