

## **La influenza A (H1N1): estado actual del conocimiento**

### **Influenza A (H1N1) virus: current information**

**Laura Margarita González Valdés<sup>1</sup>, Odalys Orraca Castillo<sup>2</sup>, José Guillermo Sanabria Negrín<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup>Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instructora. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Pinar del Río.

<sup>2</sup>Especialista de Primer Grado en Inmunología. Instructora. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Pinar del Río.

<sup>3</sup>Doctor en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

---

#### **RESUMEN**

Se revisó la bibliografía actualizada sobre el tema a partir de los principales buscadores, y reuniones internacionales realizadas sobre la pandemia de la influenza A (H1N1). Se tratan los aspectos relacionados con la historia, la aparición de la pandemia, la biología de la enfermedad, la epidemiología, el cuadro clínico, el tratamiento y el pronóstico y la prevención. La gripe A (H1N1) es una pandemia causada por una variante nueva del virus de la Influenza A que ha sufrido cambios antigénicos en la hemaglutinina y la neuraminidasa. Esto hace que la población sea altamente vulnerable a la infección y produce una sobrecarga temporal enorme a los servicios de salud. El virus se trasmite como otros virus Influenza. Su letalidad es similar a la de la influenza estacional, pero puede incrementarse en personas con factores de riesgo y en adultos jóvenes sanos. El asma y el embarazo parecen ser condiciones de base importantes para incrementar la severidad de la infección. Puede existir cierta protección por inmunidad cruzada con cepas que circularon en el pasado. El espectro clínico va desde personas asintomáticas hasta las formas

graves que requieren internación en cuidados intensivos, con rápido deterioro hasta llegar a la insuficiencia respiratoria en un plazo de 24 horas. La vacunación durante la pandemia no parece ser suficientemente efectiva. Son necesarios antivirales (oseltamivir y zanamivir), y las medidas preventivas higiénico-sanitarias son muy eficaces.

**Palabras clave:** Gripe humana/prevención & y control, Virus de la Influenza A/inmunología/patogenicidad , EPIDEMIOLOGÍA.

---

## **ABSTRACT**

An updated review using the main search motors and international meetings already celebrated related to Influenza A H1N1 pandemics. Items related to the history, the appearance of the pandemics, the biology of the disease, its epidemiology, clinics, treatment, prognosis and prevention. Gripe A H1N1 is a pandemic caused by a new variant of the Influenza A virus that has suffered antigenic changes in haemagglutinin and neuraminidase. This turns populations more susceptible to this infection and produces a temporary burden on the health services. This virus is transmitted like other influenza viruses. Its lethality is similar to that observed for the seasonal influenza, but may be enhanced in people having risk factors and in healthy young adults. Asthma and pregnancy seem to be basic conditions to increase the severity of the infection. Certain degree of protection may exist, due to cross immunity with ancient strains that circulated in the past times. The clinical spectrum goes from asymptomatic people to the most severe forms requiring intensive care, when a rapid deterioration of the health up to reach a respiratory failure in 24 hours. Vaccination during the epidemics seems to be non effective. Antiviral agents (oseltamivir and zanamivir) are necessary, and the preventive hygiene-sanitary measures are highly effective.

**Key words:** Viral disease, influenza, gripe, pandemics, A (H1N1), clinics, epidemiology, treatment, prevention.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Entre 1930 y 1990, el virus más común circulante entre los cerdos era el clásico virus de la gripe porcina A (H1N1) que sufrió mínimos cambios. Sin embargo, a fines de 1990, surgieron muchas cepas y subtipos (H1N1, H3N2 y H1N2) del triple recombinante estable del virus de gripe porcina A (H1), cuyos genomas incluyeron combinaciones de segmentos de genes del virus de la gripe porcina, humana y aviar en manadas de cerdos de América del Norte.<sup>1</sup>

Pocas veces en la historia de la humanidad se ha generado tanta expectativa ante una epidemia como ahora ante la pandemia de influenza. Actualmente, cuando las enfermedades infecciosas siguen siendo la principal causa de muerte en humanos, en donde casi cuarenta millones de personas viven con VIH; se explica el temor especial a una pandemia de influenza por la naturaleza letal característica del virus de la influenza que provoca epidemias estacionales de IRA (Infección Respiratoria Aguda) e IRAG (Infección Respiratoria Aguda Grave) que dejan anualmente alrededor de un millón de muertos y que una pandemia puede multiplicar catastróficamente su efecto.<sup>2, 3</sup>

La actual epidemia del nuevo virus de la Influenza A/H1N1 requiere de acciones inmediatas en la organización de los servicios de salud y para llevar a cabo estas acciones es necesario contar con personal de salud con competencias adecuadas para la situación. Por estos motivos es que nos pareció pertinente realizar una revisión sobre la historia, origen, desarrollo, agente etiológico, epidemiología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y prevención de esta enfermedad.

## **DISCUSIÓN**

Desde la antigüedad el hombre se vio azotado por enfermedades que se transmitían y se extendían velozmente con carácter epidémico o pandémico produciendo gran mortalidad, estas epidemias recibieron el nombre genérico de pestes.<sup>4</sup>

Desde la época medieval se utilizaba el término "influenza" para distinguir un grupo de enfermedades que se creía eran originadas por la influencia de los astros; el término "gripe", suele usarse como sinónimo. Podría ser que la primera descripción histórica de la influenza datara del año 1485, cuando Enrique Tudor derrotó a Ricardo III y al regresar a Londres el ejército vencedor fue atacado por una gripe que causó la muerte de cientos de soldados.<sup>5</sup>

La gripe A (H1N1) de 2009 es una pandemia causada por una variante del Influenzavirus A de origen porcino (subtipo H1N1). Esta nueva cepa viral es conocida como gripe porcina (nombre dado inicialmente), gripe norteamericana (propuesto por la Organización Mundial de la Salud Animal) y nueva gripe (propuesto por la Unión Europea), nomenclaturas que han sido objeto de diversas controversias. El 30 de abril de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió denominarla gripe A (H1N1). Ésta es una descripción del virus en que la letra A designa la familia de los virus de la gripe humana y de la de algunos animales como cerdos y aves y las letras H y N (Hemaglutininas y Neuraminidasas) corresponden a las proteínas. El origen de la infección es una variante de la cepa H1N1, con material genético proveniente de una cepa aviaria, dos cepas porcinas y una humana que sufrió una mutación y dio un salto entre especies (o heterocontagio) de los cerdos a los humanos, y contagiándose de persona a persona. Según expertos, está por confirmarse la relación entre el virus de la gripe porcina H1N1 y el de los casos confirmados en México.<sup>6</sup>

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasificó como de nivel de alerta seis; es decir, pandemia en curso que involucra la aparición de brotes comunitarios (ocasionados localmente sin la presencia de una persona infectada proveniente de la región del brote inicial). Ese nivel de alerta no define la gravedad de la enfermedad producida por el virus, sino su extensión geográfica.<sup>6</sup>

Los virus de la gripe que provocaron las tres peores pandemias del último siglo circularon en sus formas casi completas durante años antes de que ocurriera la catástrofe, según demostraron investigadores de Hong Kong y Estados Unidos. El virus H1N1 que provocó la gripe española de (1918-1919) circuló en cisnes y

humanos mucho antes de que comenzara la pandemia, y no provino directamente de aves como se pensaba anteriormente. En su lugar, probablemente fue generada por intercambios genéticos de virus de cisnes y humanos. Esto contrasta fuertemente con los estudios previos que sugerían que el virus H1N1 de 1918 fue una mutación que saltó directamente de las aves a los humanos y acabó ocasionando la muerte de hasta 50 millones de personas.<sup>7</sup>

En los últimos 110 años hubo cinco pandemias provocadas por distintos subtipos de virus de la gripe A. Se estima que la pandemia de gripe española provocó aproximadamente 40 millones de muertes en todo el mundo. Casi todos los años, las epidemias de gripe típicas infectan entre 5 y 20% de la población y provocan entre 250.000 y 500.000 muertes, aunque otros cálculos que toman en cuenta las muertes por complicaciones de la gripe alcanzan valores de 1 a 1,5 millones. Las pandemias ocurren cuando la gripe se propaga en forma global, e infecta entre 20 y 40% de la población mundial en un año. La consecuencia es una mortalidad de hasta diez millones de personas.<sup>8</sup>

### **Origen y desarrollo**

A comienzos de marzo, una gripe que derivaba en muchos casos en problemas respiratorios afectó al 60% de los residentes de La Gloria en el estado de Veracruz, México.<sup>9</sup> La Gloria está localizada cerca de una granja de cerdos que cría anualmente alrededor de un millón de estos animales, el propietario de la misma declaró que no se habían encontrado signos clínicos o síntomas de presencia de la gripe porcina en sus animales, ni en los empleados, que la compañía administraba rutinariamente la vacuna contra el Virus de la Influenza a su piara y que realizaban análisis mensuales para detectar la presencia de la gripe porcina.<sup>10</sup>

Las autoridades mexicanas atribuyeron este aumento a una "gripe de temporada, tardía", la cual coincide normalmente con un ligero aumento del Influenza virus B. Fue el día 21 de abril cuando los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos dieron la voz de alarma a los medios acerca de dos casos aislados de una nueva gripe porcina. Los dos primeros casos confirmados fueron dos niños residentes en los Estados Unidos que enfermaron el 28 y 30 de marzo, respectivamente, no habiendo tenido ningún contacto con cerdos ni antecedentes de haber viajado a México.<sup>9, 10</sup>

La primera muerte debida a la gripe porcina ocurrió el 13 de abril, cuando una mujer diabética natural de Oaxaca murió por complicaciones respiratorias,<sup>3</sup> se enviaron algunas muestras al CDC y a Winnipeg (Canadá) desde México el 21 de abril que dieron positivas a la gripe porcina y se relacionaron rápidamente con el aumento de la gripe tardía<sup>11, 12</sup>. Algunos casos en México y los Estados Unidos fueron identificados por la Organización Mundial de la Salud como una nueva cepa del H1N1.<sup>13, 14</sup>

Los primeros casos de influenza en México se detectaron el 11 de abril en el estado mexicano de Veracruz, al mes se extendió por varios estados de México, Estados Unidos y Canadá, para exportarse a partir de entonces, con aparición de numerosos casos en otros países de pacientes que habían viajado a México y Estados Unidos.<sup>6, 15</sup>

El 23 de abril, México declara la Emergencia Sanitaria y al día siguiente la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió su primer comunicado donde advirtió la emergencia de este nuevo virus, declarando una Emergencia de Salud Pública de importancia internacional.

En ese momento México reportaba que desde mediados de marzo en ese país se había presentado una situación atípica de infecciones respiratorias en distintas regiones del país.<sup>16</sup>

El 27 de abril de 2009, la OMS elevó el nivel de alerta de pandemia de la fase 3 a la fase 4 una vez que casos humanos de un virus de influenza A porcina se diseminó por el mundo desde su origen en México. La preocupación alrededor del virus comenzó a elevarse internacionalmente tras el incremento de enfermedades de tipo influenza en México y otros países. Para el 28 de abril, según la OMS, México tenía 26 casos confirmados en humanos de influenza porcina A (H1N1) con 7 muertes confirmadas. Los EEUU habían confirmado 40 casos sin muertes. Además se confirmaron casos en Canadá, el Reino Unido, España, Nueva Zelanda e Israel.<sup>17</sup>

El 29 de abril, sobre la base de la evaluación de todas las informaciones disponibles, y después de realizar varias consultas con expertos, La Directora General de la OMS decidió elevar el nivel de alerta de pandemia de gripe desde la actual fase 4 a la fase 5, considerando que existían casos con transmisión entre personas en 2 países de una misma región sanitaria, EEUU y México y planteando que todos los países debían activar de inmediato sus planes de preparación para una pandemia y mantenerse en alerta ante posibles brotes inusuales de síndromes gripales y de neumonías graves, siendo las medidas más eficaces y esenciales la elevación de la vigilancia, la detección y el tratamiento precoces, y el control de la infección en todos los centros de salud.<sup>18</sup>

El 11 de junio, considerando que la transmisión sostenida del virus se estaba produciendo en otras áreas del mundo, la OMS decidió pasar del nivel 5 al 6, declarando el comienzo de la primera pandemia de influenza del siglo XXI.<sup>16</sup>

La Directora General de la OMS recomendó intensificar la vigilancia epidemiológica; no cerrar fronteras o restringir viajes; sin embargo se consideró prudente que las personas que estuvieran enfermas retrasaran sus viajes. Así mismo, los viajeros que a su regreso manifestasen síntomas compatibles con enfermedad tipo influenza, deberían buscar atención médica de acuerdo a la orientación de las autoridades nacionales. La producción de la vacuna estacional debía continuar, pero al mismo tiempo, la Organización destacó todos los esfuerzos para facilitar el proceso de desarrollo de una vacuna para proteger contra la gripe por A (H1N1).<sup>19</sup>

Por lo menos 22 millones de estadounidenses han contraído la influenza H1N1 desde que se desató el brote en abril, y 3,900 han muerto, incluyendo unos 540 niños, de acuerdo con nuevos cálculos del Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). En una temporada típica de influenza, unos 35,000 estadounidenses mueren del mal y causas relacionadas con el mismo.<sup>20</sup>

En Canadá, la tasa de consultas por enfermedad tipo-influenza (ETI) permanece por encima del promedio histórico. En México el número de ETI y de infección respiratoria aguda grave (IRAG) aunque continúan disminuyendo, siguen siendo mayores que los observados en julio y agosto. En Estados Unidos de Norteamérica la proporción de muertes atribuidas a neumonía e influenza se mantuvo por encima del umbral epidémico. Desde abril de 2009, Estados Unidos ha reportado un total de 26 casos con influenza pandémica resistente a oseltamivir.<sup>21</sup>

### **Agente etiológico**

El virus de la influenza se aisló por primera vez en porcinos en 1930 y en el hombre en 1933. Consiste en un centro nucleoproteínico compuesto de ARN de una sola hebra con un genoma segmentado que contiene la clave de siete proteínas víricas

identificadas. La nucleoproteína está encapsulada por una membrana doble que contiene una capa proteínica interior que figura en la clave de virus y una capa de lípidos exterior que se origina en las células del huésped. De la superficie del virus se proyectan dos proteínas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) una de las características singulares del virus de la influenza es que la hemaglutinina y la neuraminidasa experimentan cambios antigénicos frecuentes.<sup>22</sup>

La cepa del virus H1N1 causante del brote actual es un nuevo virus que no se ha visto anteriormente, ni en seres humanos ni en animales. Aunque no se puede llegar a conclusiones definitivas, se prevé que la inmunidad preexistente al virus será baja o nula, o muy limitada a los grupos poblacionales más viejos. H1N1 parece ser más contagioso que la gripe estacional, la tasa de ataque secundario de la gripe estacional oscila entre un 5% y un 15%. Los estimados actuales de la tasa de ataque secundario del H1N1 varían entre el 22% y el 33%.<sup>23</sup>

No está bien claro cómo y cuándo surge una nueva cepa pandémica de gripe. Los virus A de la gripe evolucionan constantemente por los mecanismos de cambio y variaciones antigénicas menores. Las variaciones continuas de las cepas circulantes permiten que nuevas variantes escapen a la inmunidad adquirida al virus con la consecuente morbilidad y mortalidad.<sup>16</sup>

La replicación del virus Influenza es máxima a las 48 hs después de la infección y desciende lentamente hasta aproximadamente el sexto día. El virus se replica tanto en las células de las vías aéreas superiores como en las inferiores. Aún cuando no se encuentren partículas virales infectivas, se puede detectar antígeno viral en las células y en las secreciones de personas infectadas por varios días.<sup>16</sup>

Un virus provoca una pandemia de influenza cuando es totalmente nuevo o no se ha distribuido reciente y extensamente en la población humana, esto crea una vulnerabilidad casi universal a la infección. Si bien no todas las personas resultan infectadas durante una pandemia, casi todas las personas si son susceptibles a la infección. El hecho de que un gran número de personas se enfermen casi simultáneamente es una de las razones por las que las pandemias son social y económicamente perjudiciales, con la posibilidad de sobrecargar temporalmente los servicios de salud. Si la enfermedad y la muerte se concentran en los jóvenes económicamente productivos la pandemia será mucho más perjudicial para las sociedades y las economías.<sup>23</sup>

## **Epidemiología**

El principal factor determinante de la severidad de una pandemia de gripe, es la virulencia del virus. Sin embargo, muchos otros factores influyen en la severidad global del impacto de una pandemia, el mismo virus que causa una enfermedad leve en un país puede provocar en otro una morbilidad y mortalidad mucho mayores. Asimismo, la virulencia inherente del virus puede cambiar con el tiempo en la medida en que la pandemia avanza en las subsecuentes olas de diseminación nacional e internacional. La calidad de los servicios de salud influye también en el impacto de cualquier pandemia. El mismo virus que causa sólo síntomas leves en los países con fuertes sistemas de salud puede ser devastador en otros países donde los sistemas de salud son deficientes, y donde los suministros de medicamentos, son limitados o interrumpidos frecuentemente, y donde los hospitales están llenos, pobremente equipados, y con escaso personal.<sup>23</sup>

En contraste con la influenza estacional, que afecta entre el 5 y 20% de la población, una pandemia puede afectar hasta al 50% de la misma ocasionando mayor número de muertos, desorden social con posible colapso de los servicios

médicos y de seguridad y grandes pérdidas económicas. Cada pandemia es diferente, suele tener distinta gravedad, mortalidad y patrón de diseminación, siendo sus efectos solo evidentes cuando la misma comienza. En la pandemia los casos aumentan rápidamente en forma exponencial y suele causar enfermedad en grupos de edad no tradicionales.<sup>16</sup>

La gravedad global de una pandemia es determinada, además, por la tendencia a rodear el mundo en al menos dos, a veces tres, oleadas. La gravedad de las siguientes olas subsecuentes puede variar drásticamente en algunos o incluso en la mayoría de los países. La severidad de las olas pandémicas sucesivas también es influida por los diferentes patrones de propagación. Durante el siglo pasado, la pandemia de 1918 comenzó de una forma leve y después de seis meses regresó en una forma mucho más letal. La pandemia que se inició en 1957 empezó suave, y regresó en una forma algo más severa, aunque mucho menos devastadora que la del 1918. La pandemia de 1968 se inició relativamente ligera, con casos esporádicos previos a la primera ola, y permaneció leve en su segunda ola en la mayoría, pero no todos los países.<sup>23</sup>

Datos disponibles sugieren que este virus se transmite de manera semejante a otros virus influenza:<sup>16, 24</sup>

a) Diseminación persona a persona por grandes gotas: por ejemplo cuando una persona infectada tose, estornuda o habla cerca de una persona susceptible (requiere contacto estrecho entre fuente y receptor dado que las partículas infecciosas mayores de 5  $\mu\text{m}$  de diámetro no alcanzan más de un metro por el aire, cayendo luego al piso),

b) Transmisión por contacto directo: contacto físico directo entre infectado y susceptible, o indirecto a través de superficies contaminadas con secreciones del paciente (Ej.: contaminación de manos u objetos inanimados con posterior autoinoculación en conjuntiva y mucosa nasal).

c) Transmisión por microgotas-en procedimientos con aerosolización-las partículas menores de 5  $\mu\text{m}$  viajan grandes distancias, y permanecen en el aire más tiempo, siendo llevadas por corrientes de aire, lejos de la fuente, por lo que pueden ser inhaladas por personas susceptibles. Es la forma de transmisión más difícil de controlar.

La supervivencia del virus es de 24 a 48 horas en superficies no porosas, 8 a 12 horas en telas tejidos y papel; y hasta 2 horas en las manos aumentando cuando la humedad es baja. Dado que es un virus nuevo, del que aún se desconoce con exactitud su modo de transmisión y su potencialidad se ha decidido el manejo del mismo, considerando que tenga capacidad de transmisión por estos tres mecanismos.<sup>16, 24</sup>

El espectro clínico va desde una enfermedad leve autolimitada hasta neumonía severa con insuficiencia respiratoria y muerte. Hasta el momento la mayoría de los casos consisten en ETI (enfermedad tipo influenza) y algunos casos confirmados no tienen fiebre, pudiendo suceder que haya infecciones asintomáticas y muy leves.<sup>16, 24, 25</sup>

Con la excepción del brote en México, que todavía no se comprende plenamente, el virus H1N1 tiende a causar una enfermedad muy leve en personas con antecedentes de salud. Fuera de México, casi todos los casos de enfermedad, y todas las muertes, se han detectado en personas con enfermedades crónicas subyacentes.<sup>23</sup>

En los brotes más grandes y mejor documentados hasta la fecha, el de México y el de los Estados Unidos de América, el grupo etareo más afectado es más joven que el que se afecta durante las epidemias estacionales de gripe. Aunque se han confirmado casos en todos los grupos de edades, desde recién nacidos hasta ancianos, la juventud de los pacientes con infección severa o mortal es una característica sorprendente de estos primeros brotes.<sup>23</sup>

En términos de vulnerabilidad de la población, la tendencia del virus H1N1 a causar infecciones más graves y mortales en personas con enfermedades subyacentes es de particular preocupación.<sup>23</sup>

No hay suficientes datos para determinar qué personas tienen mayor riesgo de complicaciones de la infección por el nuevo virus. Se ha dicho que las personas de edad avanzada tendrían más riesgo de complicaciones, tal como sucede con la gripe estacional. No obstante, en pandemias anteriores (por ejemplo, la gripe de 1918-19) las personas de edad avanzada resultaron relativamente indemnes, probablemente porque habían adquirido un cierto grado de inmunidad en ocasión de una pandemia anterior. La gestación también parece conferir mal pronóstico; no se conocen las causas.<sup>26</sup>

Aunque el virus es nuevo, los adultos podrían tener alguna protección por inmunidad cruzada con cepas que puedan haber circulado en el pasado<sup>26</sup> y en el caso de Cuba pudiera tener relación con que todos los años se inmunizan los ancianos como grupos de riesgo con la vacuna de la gripe estacional.

Definiciones de casos para la vigilancia epidemiológica de gripe por el virus de influenza porcina A (H1N1). Basado en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>27</sup>

### **Descripción de caso clínico**

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

### **Caso sospechoso de infección por virus de influenza porcina de tipo A (H1N1):**

Individuo que reúna al menos dos de los siguientes síntomas:

- Aparición de fiebre súbita superior a 38° C.
- Tos.
- Dolor de garganta.
- Rinorrea o congestión nasal.
- Disnea o dificultad respiratoria grave con necesidad de hospitalización.
- Fallecido por una IRA grave sin causa aparente.

Y que cumpla además al menos una de las siguientes condiciones:

- Contacto con personas que hayan padecido la enfermedad.

- Antecedentes de haber viajado en los últimos 15 días a alguno de los países que han reportado casos confirmados.

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

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

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

#### **Otras definiciones importantes:**

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

**Conglomerado de casos:** Situación en la que aparezcan dos o más personas que presentan manifestaciones de infección respiratoria aguda no explicada con fiebre = 38 °C, o que murieron de una infección respiratoria no explicada detectada dentro de un período de 14 días desde el inicio de los síntomas en la misma área geográfica y/o con vinculación epidemiológica.

#### **Cuadro clínico**

Según nuestra experiencia, la que se corresponde con lo reportado por otros autores, los síntomas de este virus nuevo de la influenza H1N1 en las personas son similares a los síntomas de la influenza o gripe estacional. Incluyen fiebre muy alta (38°C y 40°C), tos seca recurrente, dolor de garganta, moqueo o secreción nasal, dolores en el cuerpo, dolor de cabeza, escalofríos, fatiga, dolor en los ojos, pérdida del apetito, problemas para respirar como falta de aliento. Una cantidad significativa de personas infectadas por este virus también ha informado tener vomito y diarrea. En este momento no se conocen los grupos de personas que corren un alto riesgo de contraer la nueva influenza A (H1N1), pero es posible que sean los mismos que sufren complicaciones por la influenza estacional.<sup>6, 25</sup>

En análisis realizado por expertos de OPS/OMS en los 4,174 casos confirmados hasta el día 22 de mayo del 2009 en México encontraron que el 1,9% fallecieron, de los cuales el 56.3% eran mujeres, y el 77,5% se encontraban entre los 20 y los 54 años de edad. Entre los antecedentes patológicos de los casos fallecidos estaban en un 28,8% los metabólicos (obesidad y diabetes mellitus), en un 15,0% los padecimientos cardiovasculares, en un 11.3% el tabaquismo y en el 8.8% los padecimientos respiratorios. Los principales síntomas de los fallecidos fueron tos, 87,5%; fiebre, 85,0% y disnea, 77,5%.<sup>25</sup>

A fin de reunir información sobre el cuadro clínico y el tratamiento de la gripe pandémica, la OMS organizó una reunión de tres días en Washington, D.C., en octubre del 2009. Alrededor de un centenar de médicos, científicos y profesionales de la salud pública de las Américas, Europa, Asia, África, el Oriente Medio y Oceanía presentaron sus resultados y experiencia. Se confirmó que, en todo el mundo, la gran mayoría de los afectados siguen presentando un síndrome gripal sin complicaciones y se recuperan por completo en una semana, incluso sin tratamiento farmacológico. Sin embargo, lo que ha pasado a causar inquietud es la evolución clínica y el tratamiento de pequeños subgrupos de pacientes que desarrollan rápidamente una neumonía progresiva muy grave.<sup>28</sup>

En estos pacientes, la neumonía grave se asocia a menudo a fallos de otros órganos, o a un marcado empeoramiento del asma o el proceso obstructivo crónico de las vías respiratorias que pudiera sufrir ya el enfermo. La neumonía viral primaria es el hallazgo más común en los casos graves, y una causa frecuente de defunción. Se ha detectado la existencia simultánea de infecciones bacterianas secundarias aproximadamente en un 30% de los casos mortales. La insuficiencia respiratoria y el choque resistente han sido las causas más comunes de defunción. Los participantes coincidieron en que en los casos graves el cuadro clínico difiere notablemente del observado en las epidemias de gripe estacional.<sup>28</sup>

Aunque se sabe que las personas con determinados problemas médicos, en particular las embarazadas, presentan un mayor riesgo, muchos casos graves se dan en jóvenes previamente sanos, en estos últimos, no se conocen por ahora los factores predisponentes que aumentan el riesgo de padecer la forma grave de la enfermedad. En los casos graves, el deterioro del paciente comienza en general a los 3 - 5 días de la aparición de los síntomas. El deterioro es rápido, hasta el punto de que muchos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria en un plazo de 24 horas y han de ser ingresados de inmediato en una unidad de cuidados intensivos. En el momento del ingreso la mayoría de los pacientes necesitan ventilación mecánica para poder respirar. Sin embargo, algunos pacientes no responden bien al apoyo respiratorio convencional, lo que complica aún más el tratamiento.<sup>28</sup>

La experiencia en el mundo demuestra que el tratamiento rápido con los antivirales oseltamivir o zanamivir reduce la gravedad de la enfermedad y mejora las probabilidades de supervivencia. Además de la neumonía causada directamente por la replicación del virus, la evidencia acumulada muestra que las neumonías por coinfección bacteriana también pueden dar lugar a un cuadro grave de rápida evolución. Entre las bacterias halladas con más frecuencia figuran *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, incluidas cepas resistentes a la meticilina en algunos casos.<sup>28</sup>

El riesgo de padecer una forma grave o mortal de la enfermedad es especialmente alto en tres grupos: las embarazadas, sobre todo durante el tercer trimestre de la gestación, los menores de dos años y las personas con neumopatía crónica, asma en particular.<sup>28</sup>

Los trastornos neurológicos pueden aumentar el riesgo de enfermedad grave en los niños. Aunque aún no se comprenden del todo las razones de ese mayor riesgo, entre los factores barajados para explicarlo figuran la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes, como diabetes y asma, que suelen presentar esos grupos y en algunos países, la falta de acceso a atención médica. Si bien por ahora no se entiende tampoco con precisión la influencia de la obesidad, este factor, en particular la obesidad mórbida, estaba presente en una gran parte de los casos graves y mortales.<sup>28</sup>

Los niños menores de 5 años de edad o con ciertas condiciones médicas crónicas, están en mayor riesgo de complicaciones y muertes por Influenza. Hasta el 8 de agosto de 2009, el CDC había recibido reportes de 477 muertes asociados con el virus de la Influenza A (H1N1) pandémica en los Estados Unidos de Norteamérica, incluidos 36 muertes entre niños <18 años, de los cuales el 19% fueron menores de 5 años y el 67% tenían una o más de las condiciones médicas de alto riesgo, el 92% de los cuales tenían trastornos neurológicos.<sup>29, 30</sup>

Los hallazgos evidencian que la mayoría de los niños con trastornos neurológicos y que murieron tienen múltiples diagnósticos neurológicos y/o comorbilidad con enfermedades pulmonares. El personal médico debe poner atención al potencial de estos niños para desarrollar enfermedad tipo influenza severa, incluyendo la muerte. Resaltan además la prominencia de las coinfecciones bacterianas confirmadas por laboratorio.<sup>30</sup>

Según experiencia de un grupo de médicos en la provincia de Cienfuegos en Cuba, con la cual coincidimos, las principales formas clínicas que se han presentado son las benignas de catarro común, con pocos o transitorios, síntomas respiratorios y generales, examen físico y radiografía de tórax prácticamente normales y evolución benigna. Sin embargo, en algunos casos se presentan formas graves (con alto riesgo de requerir ventilación mecánica) como:

Asma refractaria al tratamiento convencional, en pacientes que, generalmente, sólo refieren antecedentes de asma bronquial leve o moderada. Forma Neumónica, que con frecuencia afecta inicialmente a un solo lóbulo pulmonar, aunque puede extenderse rápidamente a otros; un cuadro clínico que se instala en horas o pocos días, con síntomas generales y respiratorios que progresan rápidamente y Forma Bronconeumónica, con síntomas generales y respiratorios que se instalan progresivamente en días y con recuperación lenta.<sup>31</sup>

Nos llama la atención en esta epidemia que se corresponde con la experiencia en la provincia de Cienfuegos, que existe progresión rápida y a veces súbita del cuadro clínico, con empeoramiento clínico y radiológico de los pacientes, que se produce independientemente de los días de evolución de la enfermedad. Estos enfermos, que se supone padecen de sepsis graves, no sufren, en la mayoría de los casos, disfunciones múltiples de órganos, su gravedad está dada, fundamentalmente, por una insuficiencia respiratoria aguda severa. La mejoría clínica de los enfermos siempre precede a la mejoría radiológica, pero en estos casos se ha observado persistencia de lesiones en las radiografías, mucho más allá del tiempo habitual.<sup>31</sup>

### **Pruebas de diagnóstico**

Las pruebas de diagnóstico de la gripe por A (H1N1) son de gran valor para la vigilancia epidemiológica, vigilancia de la aparición de resistencias o de cambios en la virulencia, que son la base para la toma de medidas en salud pública. Sin embargo, para el manejo clínico de los pacientes, su utilidad es limitada por la demora en obtener el resultado.<sup>16</sup>

Para el diagnóstico de gripe por el nuevo virus Influenza A (H1N1) la PCR en tiempo real es la única prueba que aporta suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico etiológico, especialmente en el inicio de un brote. La infección también puede ser confirmada por el aislamiento del virus de la gripe A (H1N1) en cultivo, donde haya condiciones para esta técnica. Sin embargo, su uso no es práctico en el manejo clínico.<sup>16</sup>

Se recomienda la toma de muestras para el diagnóstico de la gripe A (H1N1) en pacientes con sintomatología respiratoria compatible y nexo epidemiológico. Las muestras deben tomarse de la nasofaringe (hisopado nasofaríngeo), las fosas nasales profundas (hisopado nasal), garganta o aspirado bronquial. Todavía se desconoce cuál es la muestra clínica que ofrece el mejor rendimiento diagnóstico para esta infección. En lactantes se puede utilizar el aspirado nasal. La muestra debe ser tomada por personal capacitado, y debe realizarse con las precauciones adecuadas ya que puede haber exposición de la persona que toma la muestra a las secreciones respiratorias del paciente. Una vez tomada la muestra, se ha de colocar el hisopo en medio de transporte viral. Es muy importante realizar el manejo y transporte adecuado de la muestra en términos de condiciones y temperatura y bajo medidas de precaución para el manejo de muestras biológicas.<sup>16, 24, 25</sup>

## **Prevención y tratamiento**

Las vacunas contra la gripe estacional usadas en los últimos años probablemente no confieren protección sobre el nuevo virus A H1N1. No es seguro que se pueda disponer de una vacuna eficaz y segura para el nuevo virus, dependería, entre otros factores, del interés de los fabricantes, de la capacidad industrial de producción, de la obtención de una respuesta inmunogénica adecuada y de la evolución de las mutaciones del virus. Además, fabricar una vacuna para el A/H1N1 amenaza la capacidad industrial de producción de la vacuna contra la gripe estacional.<sup>26</sup>

Durante gran parte del desarrollo y propagación del brote no se dispuso de una vacuna para esta cepa, hasta el 12 de junio de 2009, cuando el grupo farmacéutico suizo Novartis, con el apoyo económico del gobierno norteamericano, anunció haber producido el primer lote de vacunas contra el virus. Los ensayos clínicos para la obtención de la licencia de la vacuna se realizaron en julio de este año, para poder iniciar la producción en masa de la vacuna y su posterior distribución. En agosto de 2009 investigadores del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China realizaron pruebas en seres humanos con resultados positivos, y los exámenes muestran que la primera dosis de la vacuna provoca una respuesta inmune en el cuerpo humano, lo que resulta suficiente para proteger contra la cepa del virus A (H1N1).<sup>6</sup>

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) recomendó a la Directora General de la OMS como medida prioritaria que los países deberán vacunar al personal que presta atención médica. Además propuso los siguientes grupos: embarazadas; niños mayores de 6 meses de edad que padezcan algún trastorno crónico; adultos jóvenes sanos de 15 a 49 años de edad; niños sanos; adultos sanos de 50 a 64 años; y adultos sanos a partir de los 65 años.<sup>32</sup>

Durante una temporada de gripe puede presentarse una variación antigénica menor posterior a la formulación de la vacuna de ese año. Con lo cual la vacuna protege menos y se favorecen los brotes en las poblaciones de alto riesgo. En medio de una pandemia, las provisiones de vacuna resultarían inadecuadas. La velocidad de producción de vacunas con los métodos actuales no logra satisfacer las cantidades necesarias para detener el avance de una nueva cepa de virus de la gripe; por lo tanto, posiblemente no haya vacunas disponibles para quienes se infectaron durante la primera ola de infección del virus. Los antivirales, entonces, son un componente importante de un abordaje racional para el control de la gripe.<sup>8</sup>

En cuanto al tratamiento con antivirales en la gripe estacional estudios indican que su eficacia en ensayos clínicos era inicialmente modesta. Administrados durante las

primeras 48 horas de los síntomas, reducían la duración en uno a dos días, y en personas con riesgo de complicaciones reducían ligeramente la incidencia de neumonía y la tasa de ingreso. En la prevención en personas expuestas (profilaxis pos exposición), oseltamivir y zanamivir mostraron inicialmente un efecto preventivo en un 80-85% de los tratados.<sup>26</sup>

Se dispone de datos de seguridad y eficacia de los procedimientos terapéuticos estándares para la gripe estacional. La mayor efectividad del tratamiento se ha demostrado con la administración dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas y por 5 días, pero también ofrece beneficios si se administra después y en casos individuales por más tiempo, sobre todo en pacientes con neumonía o enfermedad progresiva. Se estima que muchos pacientes con gripe por A (H1N1) se han recuperado espontáneamente sin la administración de antivirales, en otros la enfermedad ha progresado a falla respiratoria aguda. Se desconoce el mecanismo de la rápida progresión y los factores relacionados. El zanamivir de aplicación por vía inhalatoria es eficaz para el tratamiento de la gripe estacional humana no complicada, pero no ha sido estudiado para la enfermedad grave, o en los pacientes hospitalizados, o con la cepa emergente del virus de la gripe A (H1N1).<sup>16</sup>

Oseltamivir y zanamivir inhiben la neuraminidasa, enzima necesaria para la diseminación de los virus de célula a célula. La unión del oseltamivir —pero no la del zanamivir— en el sitio activo de la neuraminidasa requiere que ésta cambie de forma para adaptarse a la molécula de oseltamivir. En cambio el zanamivir no necesita que la neuraminidasa cambie de forma para fijarse, por lo que es más difícil que se desarrolle resistencia a su acción.<sup>26</sup>

Respecto a los efectos adversos del oseltamivir, los más frecuentes son los gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y diarrea. La toma del medicamento con alimentos disminuye estos efectos adversos. De manera ocasional, el oseltamivir se ha relacionado con convulsiones, confusión o conducta anormal durante el curso de la enfermedad, particularmente entre niños y adolescentes.<sup>25</sup>

Respecto al tratamiento con antivíricos, la OMS ha indicado la utilidad de zanamivir (en inhalación) y oseltamivir (tratamiento oral) como tratamiento efectivo, considerándose que el caso resistente a este último "es aislado" y "sin implicaciones para la salud pública". Por otro lado, el virus se ha mostrado como resistente a los inhibidores como la amantadina y rimantadina.<sup>6</sup>

El tratamiento antiviral de la influenza se recomienda para personas con influenza sospechada o confirmada que se hospitalicen o que tengan alto riesgo de complicaciones.<sup>30</sup>

No debe usarse quimioprofilaxis antibiótica. Cuando hay neumonía secundaria, el tratamiento antibiótico debe seguir las recomendaciones de las directrices basadas en evidencias publicadas para la neumonía adquirida en la comunidad. En pasadas pandemias de influenza y en la influenza estacional se ha observado un mayor riesgo para el desarrollo de neumonías por *Staphylococcus aureus*, que pueden ser de rápida evolución clínica y muy graves, en ocasiones causadas por cepas resistentes a la meticilina. Cuando los resultados de los estudios microbiológicos estén disponibles, deben utilizarse para guiar el tratamiento antibiótico ante la sospecha de coinfección bacteriana en pacientes con infección por el virus de la gripe A (H1N1). En el caso del desarrollo de neumonía asociada al ventilador, o neumonía adquirida en el hospital por patógenos nosocomiales, esta ha de ser tratada según las guías hospitalarias locales.<sup>16, 25</sup>

Los datos epidemiológicos existentes evidencian que no hay una sola medida que se pueda tomar para prevenir completamente la infección, pero al combinar ciertas recomendaciones se puede reducir la probabilidad de transmisión. Frente a este hecho surge la necesidad de establecer acciones para la reducción de la transmisión de este virus en la comunidad y en los centros de atención sanitaria. Es esencial que los profesionales de la salud observen rigurosamente precauciones para la atención pacientes con síntomas gripales.<sup>16</sup>

Cada vez hay más pruebas de que el uso de vacunas o antivirales como medidas individuales resultaría insuficiente para frenar la propagación de la gripe <sup>33</sup>. La propagación de virus respiratorios puede prevenirse con medidas higiénicas, el empleo de barreras contra la transmisión y el aislamiento podrían ser eficaces para contener las epidemias de virus respiratorios.<sup>34</sup>

La posible efectividad de las medidas durante la pandemia de 'gripe española' de 1918 a 1919 en ciudades estadounidenses llevó a plantear la efectividad de las medidas combinadas como el aislamiento, el distanciamiento y las barreras. Se plantea que la educación, el hábito del lavado de manos y enseñar a estornudar y toser correctamente a los niños del jardín de infancia, a los padres y al personal resultaron eficaces, encontrando que el lavado de manos puede ser eficaz en la disminución de la mortalidad por enfermedades respiratorias, al inactivar el virus y prevenir los resfriados experimentales por rinovirus.<sup>34</sup>

Se ha demostrado la efectividad en el uso de medios de protección, sobre todo en el personal sanitario, que llevar una máscara simple fue sumamente eficaz y aun más una máscara N95, además el uso de guantes fue eficaz, al igual que llevar una bata y la combinación de todos los métodos (lavado de manos, máscaras, guantes y batas) logró una efectividad muy elevada.<sup>34</sup>

La eficacia de las medidas higiénicas generales para prevenir las infecciones habitualmente recomendadas a las familias y a los cuidadores de la población en riesgo resulta aceptada sin excepción, con distinto grado de acuerdo. Con independencia del entorno sociodemográfico de procedencia, los expertos logran el consenso respecto al valor preventivo de todos los consejos higiénicos familiares propuestos.<sup>35</sup>

Se deben seguir las guías de la OMS relativas a las medidas apropiadas para la prevención y control de infecciones en todas las ocasiones (precauciones estándar, precauciones para microgotas y precauciones de contacto). Cuando se realicen procedimientos que generen aerosoles (por ejemplo, broncoscopia, o cualquier procedimiento que ocasione aspiración del tracto respiratorio), es necesario usar un respirador de partículas (N95, FFP2 o equivalente), protección ocular, bata, guantes, y llevar a cabo el procedimiento en una habitación que pueda ser ventilada de manera natural o mecánica.<sup>25</sup>

### **Por lo que se puede decir que:**

La gripe A (H1N1) es una pandemia causada por una variante nueva del virus de la Influenza A que ha sufrido cambios antigénicos en la hemaglutinina y la neuraminidasa. Esto hace que la población sea altamente vulnerable a la infección y produce una sobrecarga temporal enorme a los servicios de salud. El virus se transmite como otros virus Influenza. Su letalidad es similar a la de la influenza estacional, pero puede incrementarse en personas con factores de riesgo y en adultos jóvenes sanos. El asma y el embarazo parecen ser condiciones de base importantes para incrementar la severidad de la infección. Puede existir cierta protección por inmunidad cruzada con cepas que circularon en el pasado. El

espectro clínico va desde personas asintomáticas hasta las formas graves que requieren internación en cuidados intensivos, con rápido deterioro hasta llegar a la insuficiencia respiratoria en un plazo de 24 horas. La vacunación durante la pandemia no parece ser suficientemente efectiva. Son necesarios antivirales (oseltamivir y zanamivir), y las medidas preventivas higiénico-sanitarias son muy eficaces.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shinde V, Bridges CB, Uyek TM. Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005–2009. *N Engl J Med* [revista en internet], June 18, 2009 [citado 4 Jul 2009]; 360(25): p. 2616-2625. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/25/2616>
2. WHO. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in human. *N Engl J Med*.2005; 353:1374-85 [Erratum, *N Engl J Med* .2006; 354:884.]
3. WHO. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in human. *N Engl J Med* .2008; 358:261-273.
4. Walter Ledermann D. El hombre y sus epidemias a través de la historia. *Rev Chil Infect Edición aniversario 2003*; v.20(sup.s/n), p.13-17. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20snotashist/art03.pdf>
5. Soto Vega E. Influenza, ¿por qué algunos mueren? *Redalyc*[revista en internet]. Nov 2009 [citado 4 Dic 2009]; 16(75): p.53-60. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=29411995008>
6. Organización Panamericana de la Salud. Preguntas frecuentes sobre la Pandemia (H1N1) 2009. [monografía en Internet], 2009 [citado 11 de noviembre 2009], Disponible en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=es](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=es)
7. Tan Ee Lyn. Desentierran historia de virus pandémicos de la gripe. *IntraMED*, julio 16, 2009 [acceso 28 de Abril 2009]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=61094>
8. Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Amantadina y rimantadina para la gripe A en niños y personas de edad avanzada. [monografía en Internet] 05 de noviembre de 2007 [acceso 28 de Abril 2009].Disponible en: [http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/CD002745\\_spanish\(1\).pdf](http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/CD002745_spanish(1).pdf)
9. CDC. Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children—Southern California, March—April 2009. *MMWR* 2009;58: 400—2.
10. Smithfield Foods, Inc. - Smithfield Foods Says It Found No Evidence of Swine Influenza at Its Mexican Joint Ventures.[Serie en Internet]2009[Acaso 26 de abril

de 2009] Disponible en:

<http://investors.smithfieldfoods.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=37976>

11. Brown David. U.S. Slow to Learn of Mexico Flu; Canadian Officials Knew of Rare Strain Before Americans Did. The Washington Post [Serie en Internet] April 26, 2009 [Acceso 26 de diciembre 2009]. Disponible en:

<http://www.encyclopedia.com/doc/1P2-20182484.html>

12. Grippe porcine: México sous tension, le monde en alerte. [Serie en Internet] 2009 [10 de agosto del 2009]. Disponible en:

<http://fr.news.yahoo.com/3/20090426/twl-monde-grippe-porcine-1be00ca.html>.  
[Fr.news.yahoo.com](http://fr.news.yahoo.com).

13. Cohen J. Interview With Head of Mexico's Top Swine Flu Lab. Science [Serie en Internet] May 1st 2009 [citado 12 de septiembre del 2009]. Disponible en:

<http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2009/05/exclusive-inter.html>

14. WHO. Influenza-Like Illness in the United States and Mexico. [monografía en Internet] 24 Abril 2009 [8 de octubre del 2009]. Disponible en:

[http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_24/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html)

15. Primer caso confirmado en Reino Unido de contagio indirecto de gripe porcina. El economista. 1 de mayo de 2009. El Economista.[Serie en Internet] 2009 [citado 14 de noviembre del 2009]. Disponible en:

<http://www.eleconomista.es/flash/noticias/1211661/05/09/Primer-caso-confirmado-en-Reino-Unidode-contagio-indirecto-de-gripe-porcina.html>

16. Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Pediatría (SAP),(Comité Nacional de Infectología)Documento sobre infección por virus de influenza a (h1n1)[Serie en Internet]. 2009 [citado 9 Julio 2009]. Disponible en:

[http://www.sap.org.ar/Documento\\_GRIPEA\\_9\\_7\\_09.pdf](http://www.sap.org.ar/Documento_GRIPEA_9_7_09.pdf)

17. WHO. Swine influenza: how much of a global threat? The Lancet[revista en internet], 2 May 2009 [citado 9 Julio 2009];373(9674): p. 1495. Disponible en:

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60826-6/fulltext?\\_eventId=login](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60826-6/fulltext?_eventId=login)

18. La OMS eleva la alerta por pandemia de influenza a la fase 5 Archivado en: Fuentes oficiales, Noticias — Infomed. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas @ 18:09

19. IPK. Pandemia del nuevo virus Influenza A (H1N1). Boletín Epidemiológico [en internet]. Junio 2009; 28(2): 7p

20. IPK. Influenza, h1n1, casos, muertes, nuevas estimaciones- EEUU. BOLIPK.2009; 19 (40): p. 313. Disponible en:

<http://files.sld.cu/influenzaporcina/files/2009/11/boletin-ipk.pdf>

21. PAHO. Actualización Semanal Pandemia (H1N1).7 de diciembre 2009 [Acceso 9 Julio 2009]. Disponible en:

[http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=2088&Itemid=1167](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2088&Itemid=1167)

22. Jofré M, L. Infección intrahospitalaria por virus influenza. Revista Neumología Pediátrica [revista en internet]. 2009; [9 Julio 2009].4 (1): 1-40 Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/pdf/200941/InfeccionIntraHospitalaria.pdf>
23. WHO. Assessing the severity of an influenza pandemic. [Serie en Internet] 2009[Acceso 11 Mayo 2009]. Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease\\_swineflu\\_assess\\_20090511/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html)
24. Center for Disease Control and Prevention. Datos importantes sobre la influenza porcina (gripe porcina) INFLUENZA: Pigs, People and Public Health .2009 [citado 9 Julio 2009]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/swineflu/espanol/influenza-porcina-datos.htm>
25. PAHO. Consideraciones y recomendaciones provisionales para el manejo clínico de la gripe por A (H1N1). Consulta de expertos de OPS/OMS. Washington DC, 26 de mayo de 2009. 2009 [9 noviembre 2009]. Disponible en: [http://new.paho.org/arg/images/Gallery/gripe/informe\\_consulta-expertos\\_clinica.pdf](http://new.paho.org/arg/images/Gallery/gripe/informe_consulta-expertos_clinica.pdf)
26. Fundación Femeba. Oseltamivir y Zanamivir en el tratamiento de la gripe A H1N1. Folia DOC. Suplemento especial 2009 [9 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/documentos/0000000159.pdf>
27. IPK. Boletín sobre influenza porcina actualización de la situación internacional. CUMED. 29/04/2009 [9 noviembre 2009]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/.../boletin\\_diario\\_sobre\\_influenza\\_porcina2.pdf](http://www.sld.cu/galerias/.../boletin_diario_sobre_influenza_porcina2.pdf)
28. OMS. Cuadro clínico de los casos graves de gripe pandémica. Gripe pandémica (H1N1) 2009 - Nota informativa n.º 13. 2009 [citado 9 noviembre 2009]. Disponible en: [http://www.mex.ops-oms.org/influenzah1n1/documentos/notas/nota\\_13.pdf](http://www.mex.ops-oms.org/influenzah1n1/documentos/notas/nota_13.pdf)
29. Centers for Disease Control and Prevention. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. MMWR [revista en internet]. 2009 [citado 9 noviembre 2009];58(No. RR-10). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/>
30. Shannon S, Louis J, Siniscalchi A, Richter D, et al. Vigilancia de muertes pediátricas asociadas con la infección por el virus de la Influenza A(H1N1) pandémica. Estados Unidos, abril-agosto 2009. Morbidity and Mortality Weekly[revista en internet]. Septiembre 4, 2009, [citado 9 noviembre 2009];58(34). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5834a1.htm>
31. Espinosa Brito AD, Rocha Hernández JF, et al Formas clínicas graves de la influenza AH1N1: Lo que hemos aprendido de la atención a estos enfermos en Cienfuegos. MediSur [revista en la Internet]. 2009 Oct [citado 2010 Abr 13]; 7(5): 3-7. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2009000500002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2009000500002&lng=es)
32. WHO. WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 2 13 JULY 2009 briefing note 2. [consultado 9 noviembre 2009], Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090713/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/)

33. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, et al. Intervenciones para frenar o reducir la propagación de virus respiratorios. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2. Disponible en:

[http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/CD006207\\_spanish.pdf](http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/CD006207_spanish.pdf)

34. Arrasco Alegre, Gómez Benavides J. Guía de investigación de brotes de infecciones respiratorias agudas e influenza, Lima 2007. Dic 2007 Ministerio de Salud; Dirección General de Epidemiología; p.3-60 Disponible en:

<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/ins/influenza/PDF/Guia%20de%20Investigacion%20de%20Brotes%20de%20Infecciones%20Respiratorias%20Agudas%20E%20Influenza.pdf>

35. Figueras Aloy J. Consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. Anales de Pediatría[revista en internet]. 2008, [citado 9 noviembre 2009]; 69(1): p.63-71 Disponible en:

[http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&articuloId=13124223](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&articuloId=13124223)

Recibido: 4 de Diciembre de 2009.

Aprobado: 13 de Enero de 2010.

Dra. Laura Margarita González Valdés. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Pinar del Río. E-mail: [lauramg@princesa.pri.sld.cu](mailto:lauramg@princesa.pri.sld.cu)