

“ Gripe A (H1N1) en nuestro medio. Estado actual y posible evolución”.

La detección inicial en el mes de abril del presente año del virus de la gripe A (H1N1), precedió a la identificación de nuevos casos durante el mes de mayo en pacientes de EE UU y Canadá, confirmándose así la rápida expansión de la epidemia y obligando a la OMS a elevar, el 11 de junio, la alerta de pandemia a fase 6 (extensión global persistente de la enfermedad). Esta expansión, que en el hemisferio norte cursó como un goteo continuo de casos acompañado de pequeños brotes en escuelas y centros de trabajo, condicionó que el A (H1N1) fuera, en agosto, el subtipo de virus Influenza A predominante en el mundo, tras propagarse de modo muy agresivo por los países del hemisferio sur, al coincidir con el inicio del período de gripe estacional durante el invierno austral (de mayo a octubre).

La actualización de los datos registrados por la OMS, a 18 de septiembre de 2009, estima un mínimo de 296.471 casos de gripe A (H1N1) que han provocado 3486 fallecimientos. Las cifras actuales en nuestro país indican una fase de transición de la posible extensión de la enfermedad, con un descenso de la incidencia desde 51,75 casos por 100.000 habitantes, en la semana previa, a 42/100.000, que en más del 95% de los pacientes han cursado con síntomas leves, afectando sobre todo al grupo de edad entre 15 y 44 años. La tasa de letalidad sigue baja, del 0.018%, similar a la de las últimas semanas. Estos datos confirman que, hasta el momento, la gripe A (H1N1) provoca una morbimortalidad semejante o incluso ligeramente inferior a la gripe estacional, que cursa con una contagiosidad elevada, como la gripe estacional, pero con sintomatología leve en la mayoría de los casos. Se han consignado como factores de riesgo de mortalidad el embarazo y la obesidad mórbida.

La preocupación en los países del hemisferio norte ante la posible gravedad de una "segunda ola" de la epidemia gripal por A (H1N1), coincidiendo con la llegada del invierno y de la gripe estacional, explica el interés del análisis del impacto social de la epidemia, desde principios de mayo a finales de agosto, en algunos países del hemisferio sur con características sociales parecidas al nuestro: Argentina, Australia, Chile, Nueva Zelanda y Uruguay, para extrapolar posibles situaciones semejantes en países europeos y EE UU, ante la llegada del invierno al hemisferio norte.

Las principales conclusiones de este análisis de la epidemia en los países australes son las siguientes:

- 1.- Su duración ha sido similar a la habitual de la gripe estacional,
- 2.- Los estudios virológicos muestran que no han habido alteraciones antigénicas respecto a los virus analizados en casos previos en EE UU, por lo que se puede deducir que A (H1N1) permanece antigénicamente estable, circunstancia que hace probablemente más sencilla y efectiva la aplicación de la futura vacuna.
- 3.- Casi todos los A (H1N1) han continuado siendo sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Pese a ello, todavía no se disponen de estudios valorables de la efectividad de los antivirales para reducir la gravedad de la enfermedad o la mortalidad en los pacientes infectados por A (H1N1).
- 4.- La mayoría de los casos en los países del hemisferio sur ocurrieron, como en EE UU y Europa, en niños en edad escolar y adultos con menos de 65 años de edad, cursando generalmente como procesos leves.
- 5.- Pacientes con comorbilidades y mujeres embarazadas tuvieron mayor riesgo de sufrir complicaciones gripales. Asimismo los aborígenes australianos y neozelandeses tuvieron tasas de hospitalización 5 y 3 veces más elevadas que otras razas.
- 6.- Los sistemas sanitarios tuvieron carencias aisladas y durante un corto período, afectando sobre todo a la utilización de camas hospitalarias y fungibles.

Este análisis de los problemas sufridos por los países del Cono Sur, que se han sobrellevado de una manera aceptable, nos puede incitar a albergar un cierto optimismo ante la posible llegada de una "segunda ola" de gripe A (H1N1) a nuestro país, si como se espera, no se modifican las características antigénicas, ya que, a diferencia de lo ocurrido en esos países- donde tuvieron una exposición inesperada-, se espera su llegada este invierno y se contará probablemente con vacunas, probablemente a partir de noviembre, que pueden evitar la infección en pacientes de alto riesgo. Así pues, disponemos de un período de tiempo para planificar la cobertura de las necesidades primordiales durante el próximo período invernal ante posibles requerimientos sobreañadidos por la epidemia gripal, tanto estructurales (sobre todo camas de intermedios respiratorios, y habitaciones con presión negativa), como de personal o de material (inventariable y fungible).

La sintomatología de la gripe pandémica A (H1N1) es muy similar a la de la gripe estacional, con un período de incubación entre uno y siete días, y una recuperación completa en una semana, en la mayoría de los casos, sin tratamiento médico alguno. Se considera caso sospechoso a toda persona con fiebre $>38^{\circ}$, de comienzo agudo, sin otra causa conocida, y con un mínimo de dos de los siguientes síntomas: tos, rinorrea, dolor de garganta, cefalea, dificultad respiratoria, mialgia o malestar general, sobre todo si ha estado en contacto con un caso de gripe. En la cuarta parte de los casos se puede acompañar de vómitos y diarrea. La aparición de una imagen radiológica de condensación es otro criterio que refuerza la sospecha diagnóstica.

Los pacientes con sospecha de gripe pandémica A (H1N1) que requieren ingreso hospitalario, son los que pertenecen a algún grupo de riesgo (embarazo, enfermedad pulmonar, cardiovascular, renal o hepática crónicas, diabetes mellitus, artritis reumatoide, obesidad mórbida, inmunosupresión, hemoglobinopatía, esplenectomía o asplenia, y menores de 19 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico), presentan un PSI ≥ 3 ó un CURB-65 ≥ 2 , o bien alguno de los siguientes signos de

gravedad: taquipnea >30 resp/min, $\text{SaO}_2 \leq 92\%$, TA sistólica <90 mm Hg o TA diastólica <60 mm Hg, alteración del nivel de conciencia, neumonía bilateral o multilobar, incapacidad para la ingesta oral, o derrame pleural extenso. Asimismo, también se indica su valoración y posible ingreso hospitalario en aquellos casos en los que la fiebre persista o aumente a partir del 4º día de evolución, o reaparezca a partir del 7º día.

La obtención de muestras clínicas para alcanzar el diagnóstico definitivo de gripe A (H1N1) se debe limitar a los pacientes con sospecha de infección viral o neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por A (H1N1) que requieran ingreso hospitalario. Las muestras deben proceder de un frotis o aspirado nasofaríngeo en las que se aplica la reacción en cadena de polimerasa a tiempo real (RT-PCR), que es el método diagnóstico de elección, dada su mayor rapidez respecto al cultivo viral y la escasa sensibilidad de las pruebas de detección rápida de antígenos virales, incapaces de distinguir los diferentes subtipos de virus. Se han descrito un 10% de RT-PCR positivas en las secreciones respiratorias de pacientes intubados que previamente habían sido falsos negativos en RT-PCR de exudados nasofaríngeos.

Se recomienda cubrirse la nariz y boca con un pañuelo de un solo uso y lavarse las manos al toser o estornudar, así como tras estar en contacto y manipular materiales con posible contagio vírico. También se aconseja que el enfermo utilice un pañuelo o mascarilla quirúrgica al estar en contacto con otras personas, a las que se recomienda usar también mascarilla quirúrgica. Se debe restringir en lo posible el uso de medicación nebulizada en pacientes ingresados, así como intentar evitar la ventilación no invasiva, por el riesgo de generar aerosoles contaminados que puedan transmitir el virus al personal sanitario; se recomienda por ello una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio, que implica no usarla en urgencias o en habitaciones compartidas, sino sólo en las que dispongan de presión negativa, y utilizarla siempre en pacientes sin criterios de SDRA, empleando ventiladores con doble circuito.

No se considera necesario el uso generalizado de profilaxis con antivirales, y además puede contribuir a un desarrollo más rápido de resistencias a los inhibidores de la neuraminidasa (IN). Aunque se ha demostrado la eficacia de la profilaxis con IN frente a placebo en la gripe estacional, no se ha comprobado en los pacientes de los grupos de riesgo. Se recomienda el empleo de oseltamivir (dosis de 75 mg/día durante 10 días), o bien ocasionalmente zanamivir (dosis de 10 mg/día durante 10 días), como quimioprofilaxis postexposición en personas en situación de alto riesgo de transmisión entre humanos (asilados, trabajadores sanitarios) y/o de sufrir complicaciones graves gripales (según lo expuesto previamente).

El tratamiento con IN se recomienda en los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones:

- mujeres embarazadas
- enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo hipertensión arterial)
- enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo asma)
- diabetes mellitus
- insuficiencia renal moderada-grave
- hemoglobinopatías
- asplenia
- enfermedad hepática crónica avanzada
- enfermedades neuromusculares graves
- inmunosupresión
- obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40)
- menores de 18 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de sufrir un síndrome de Reye.

A pesar de que el tratamiento con oseltamivir es más efectivo en las primeras 48 horas de sintomatología, se considera conveniente iniciar el tratamiento más allá de esas

horas. La dosis de oseltamivir en los pacientes ingresados es de 75 mg cada 12 horas por vía oral, durante 5 días, que se debe aumentar a 150 mg/12 horas en pacientes con obesidad mórbida o que presentan diarrea grave. En enfermos ingresados en la UCI se recomiendan 150 mg/12 horas durante 10 días, o hasta la negativización de la RT-PCR. Por otro lado, en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min, se preconiza disminuir la dosis de oseltamivir a 75 mg/día.

Los pacientes ingresados con sospecha de NAC por gripe A (H1N1) deben recibir un tratamiento antibiótico que cubra posibles neumonías complicativas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Hemophilus influenzae*. Se puede valorar la utilización de corticoides en los pacientes que cursen con distrés respiratorio agudo (SDRA). Si el cuadro clínico de la gripe A (H1N1) cursa con daño pulmonar agudo (pO_2/F_{iO_2} 200-300) se preconiza el uso de oxigenoterapia con Ventimask con reservorio, acoplado a la tolerancia clínica del paciente: en caso de no conseguir saturaciones de oxígeno adecuadas, se recomienda intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Si el cuadro clínico cursa con SDRA ($pO_2/F_{iO_2} < 200$) se requiere ventilación mecánica invasiva con volúmenes corrientes bajos y PEEP elevada. El tratamiento se completa habitualmente con fluidoterapia, antitérmicos, soporte hemodinámico y nutricional, así como del propio de la descompensación de cualquier comorbilidad presente en el paciente.

La vacuna de la gripe estacional no protege contra la gripe A (H1N1), y sus indicaciones son las mismas de años precedentes. La estrategia vacunal de la gripe pandémica establece tres objetivos: a) reducir la morbimortalidad, b) reducir la transmisión comunitaria vírica y c) proteger la integridad del sistema sanitario y las infraestructuras sanitarias. Así pues, se comenzará la vacunación de la gripe A (H1N1), probablemente a finales del próximo mes de octubre, con las siguientes indicaciones según el European Centre for Disease Prevention and Control:

1.- En los pacientes menores de 65 años considerados como grupos de riesgo, con las siguientes comorbilidades:

- enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo el asma)
- enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión arterial)
- procesos metabólicos crónicos (sobre todo diabetes mellitus)
- enfermedades hepáticas y renales crónicas
- inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas)
- patologías neurológicas o neuromusculares crónicas
- cualquier condición que dañe la inmunidad o perjudique la función respiratoria.

2.- Niños pequeños (especialmente los menores de dos años, pero mayores de seis meses).

3. - Mujeres embarazadas

Como se puede apreciar estas indicaciones difieren claramente de las habituales de vacunación de la gripe estacional en que no incluyen a los mayores de 65 años, por considerar que tienen menor riesgo de infectarse, posiblemente por tener inmunidad previa contra el virus gripal H1N1.

4.- Hay además otros grupos de personas en los que se recomienda la vacunación basándose en criterios diferentes al de tener mayor riesgo de sufrir complicaciones del proceso:

a) Trabajadores sanitarios: para evitar que transmitan la infección viral a pacientes en tratamiento inmunosupresor, o inmunodeficientes.

b) personas en estrecho contacto con niños pequeños, sobre todo menores de seis meses de edad, que no pueden vacunarse ante la ausencia de datos en ellos de inmunogenicidad y seguridad.

c) niños mayores, adolescentes y jóvenes, por experimentar la epidemia en este grupo, altas tasas de ataque, aunque de enfermedad leve, y constituir un grupo de especial importancia en su amplificación.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pandemic (H1N1) 2009. Update 66.
(http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en_index.html)
- 2.- Vaillant I, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, for the epidemia intelligence team at invs. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 Influenza 2009. Eurosurveillance 2009; 14 (33): 2-7.
- 3.- Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, et al. Pneumonia and Respiratory failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Eng J Med 2009; 361
- 4.- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. N Eng J Med 2009; 360 (25): 2605-15.
- 5.- CDC. Hospitalized patients with novel Influenza A (H1N1) infection.- California, April-May 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 470-2.
- 6.- Jamieson D, Honein M, Rasmussen S et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 474: 451-8.
7. - CDC. Intensive Care patients with severe novel Influenza A (H1N1) virus infection- Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58.
- 8.- Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P et al Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. Critical Care 2009;13; R148. doi:10.1186/cc8044
- 9.- World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Disponible en http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
- 10.- Centres for Diseases Control and Prevention. Use of Influenza (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep 2009; 58(RR-10):1-8.

