

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“INFUENZA H1N1, PASADO Y PRESENTE”**

**POR**

**DANIEL ORTIZ OLVERA**

**MONOGRAFIA**

Presentada como Requisito Parcial para Obtener el Título de:

**MÉDICO VETERINARIA ZOOTECNISTA**

TORREON COAHUILA, MEXICO

DICIEMBRE, 2012

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDA LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



"INFLUENZA H1N1, PASADO Y PRESENTE"

MONOGRAFIA

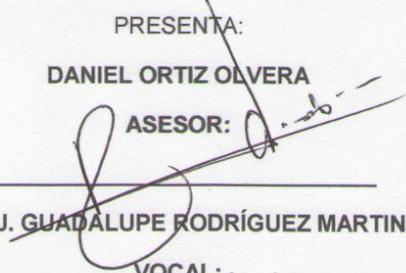
Presentada como Requisito Parcial para Obtener el Título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

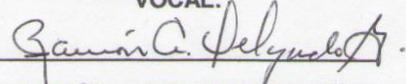
PRESENTA:

DANIEL ORTIZ OLVERA

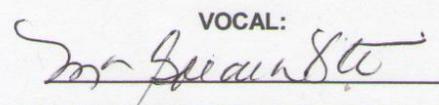
ASESOR:

  
M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTINEZ

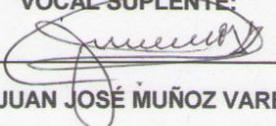
VOCAL:

  
M.C. RAMÓN A. DELGADO GONZÁLEZ

VOCAL:

  
Dr. Ma. GUADALUPE DE LA FUENTE SALCIDO

VOCAL SUPLENTE:

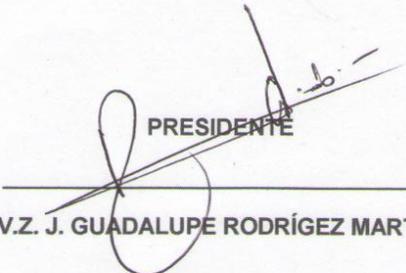
  
M.C. JUAN JOSÉ MUÑOZ VARELA

TORREÓN COAHUILA, MEXICO

DICIEMBRE, 2012

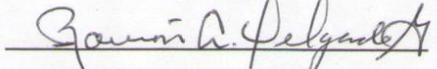
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**"INFLUENZA H1N1, PASADO Y PRESENTE"**

  
PRESIDENTE

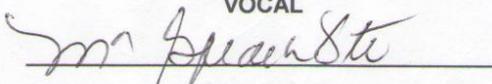
M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

VOCAL



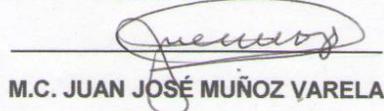
M.C. RAMÓN A. DELGADO GONZÁLEZ

VOCAL



Dr. Ma. GUADALUPE DE LA FUENTE SALCIDO

VOCAL SUPLENTE

  
M.C. JUAN JOSÉ MUÑOZ VARELA

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE, 2012

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"**

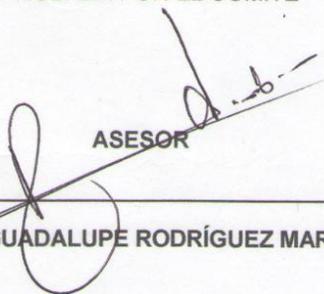
**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**"INFLUENZA H1N1, PASADO Y PRESENTE"**

**MONOGRAFÍA**

APROBADA POR EL COMITÉ

  
ASESOR

M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

  
M.V.Z. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO



Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE, 2012

	Agradecimientos	i
	Dedicatorias	iii
	Resumen	iv
I	Introducción	1
II	Antecedentes	2
2.1.	Historia	2
2.2.	Etiología	3
2.2.1.	Morfología	3
	Cuadro 1.- Clasificación y Nomenclatura	4
2.2.2.	Estructura Viral	4
	Figura 1.- Esquema del Virus de Influenza <i>Orthomixovirus</i>	5
2.2.3.	Genoma Viral	6
2.2.4.	Cápside	6
2.2.5.	Envoltura Viral o Manto	7
III	Mutación Viral	8
IV	Ciclo Infeccioso del Virus de la Influenza	9
	Figura 2.-Ciclo Infeccioso del Virus de Influenza a una Célula Huésped	10
	Figura 3.- Unión de Receptores Virales con la Célula Huésped	10
	Figura 4.- Proceso de Endocitosis	11
	Figura 5.- Liberación del Complejo de Ribonucleoproteína	11
	Figura 6.- Transporte de la Ribonucleoproteína hacia el núcleo celular	12
	Figura 7.- Proceso de Replicación Celular	12
V	Epidemiología	13
5.1.	Pandemias	13
5.2.	Epidemia	14
5.3.	Potencial Pandémico	14
	Cuadro 2.-Características de las 3 Pandemias del siglo XX	15
5.4.	Aspectos Epidemiológicos en las Américas	16
	Figura 8.- Pandemia (H1N1) 2009, Dispersión Geográfica por país, Región de las Américas	18
	Figura 9.- Pandemia (H1N1) 2009, Tendencia del Nivel de actividad Respiratoria, Región de las Américas	19
	Figura 10.- Pandemia (H1N1) 2009, Intensidad de Enfermedad Respiratoria, Región de las Américas	20
	Figura 11.- Pandemia (H1N1) 2009, Impacto de Enfermedades Respiratorias en Servicios de Salud, Región de las Américas	21
5.5.	Epidemiología en México	22
	Figura 12.- Diseminación Geográfica de la Pandemia de Influenza A H1N1 en el Territorio Mexicano	24
5.6.	Fases de una Pandemia	24
	Cuadro 3.- Esquema de las Fases de Alerta de Emergencia Médica, Fases según la OMS	25

5.6.1.	Periodo Inerpendémico	25
5.6.2.	Periodo de Alerta Pandémica	26
5.6.3.	Periodo Pandémico	26
	Figura 13.- Evolución Pandémica	27
5.7.	Medidas no Farmacológicas	27
	Figura 14.- Potencial de Propagación Epidémica	28
	Figura 15.- Relación Entre Ro y la Evolución de la Cuerva Epidémica	29
5.8.	Tipos de Casos	29
VI	Mecanismos de Transmisión	30
6.1.	Salto Inter-Especie	30
	Figura 16.- Proceso de Mutación y Saltos Inter-Especie del Virus de Influenza	31
	Figura 17.- Saltos Inter-Especie	33
6.2.	Distribución y Origen de los Subtipos de la Influenza	33
	Figura 18.- Origen y Distribución Geográfica de los Subtipos de Influenza	35
VII	Influenza Aviar	35
VIII	Diagnostico	38
8.1.	Diagnostico Clínico	38
8.2.	Toma de Muestras	38
8.3.	Pruebas Recomendadas de Laboratorio	38
8.3.1.	Cultivo de Virus	38
8.3.2.	RT-PCR en Tiempo Real	38
8.3.3.	Inmunofluorescencia (IFD o IFI)	39
8.3.4.	Método Rápido Para Detección de Influenza	40
IX	Signología	40
	Cuadro 4.- Sintomatología de Individuos con Influenza A H1N1	42
	Cuadro 5.- Características Clínicas de Casos Fatales (México) y Otros Pacientes A H1N1	42
X	Control	43
10.1.	Medidas Recomendadas Antes, Durante y Después de una Pandemia	43
	Cuadro 6.- Descripción de las Fases de una Pandemia	44
XI	Tratamiento	44
11.1.	Historias de las Vacunas Anti-Influenza	44
11.2.	Inhibidores de la Neuraminidasa, Oseltamivir y Zanamivir	45
11.3.	Efectos Adversos del Oseltamivir	47
11.4.	Influenza Estacional	49
XII	Situación Actual	50
XIII	Literatura Citada	51

## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente a mis Padres:

**Sr. José Ángel Patricio Ortiz Lara & Sra. María Soledad Olvera Sánchez**

Quienes me han brindado incondicionalmente su inmenso amor y apoyo.

Gracias por enseñarme a que no todos los caminos son fáciles de recorrer, pero son aquellos, los que al final nos hacen crecer como personas. Gracias a ustedes se que lo más importante en la vida es la familia y sobre todo a cumplir nuestros sueños, ya que son estos el mejor impulso para seguir adelante.

A mis Hermanos:

**Israel Ortiz Olvera, Ariel Ortiz Olvera y Diego Alfredo Ortiz Olvera.**

Me siento tan orgulloso de que sean mis hermanos, los quiero y respeto tanto.

Han sido ustedes, los que lograron que pudiese realizarme profesionalmente, si hubiese que celebrar algo, seria a su sacrificio, perseverancia y apoyo continuo. Sin duda nunca olvidare sus consejos; y sobre todo al de mi hermano Israel Ortiz, quien al ser el hermano mayor a tratado de guiarnos a todos. “El pecado más grande del hombre es la ignorancia” me dijiste un día y te juro que siempre lo tengo en mi mente, cuando me encuentro a punto de flaquear. Mi hermano Ariel Ortiz, sin duda el más perseverante de todos, triunfos son los que te esperan en tu vida, de eso estoy seguro; y por ultimo pero no menos importante mi pequeño hermano Diego, tal vez el más maduro y consiente de todos nosotros, tu confianza y sabiduría son tu mejor arma. “Gracias”.

A mi Novia:

**Esmeralda Torres Aguilar**

Gracias por ser lo mejor que me ha pasado en mi carrera.

Tengo que decirte sinceramente, gracias; por la comprensión, apoyo y tu sinceridad. Gracias por tolerarme en aquellos momentos difíciles, pero sobre todo gracias por darme tu sincero amor.

A mi Alma Terra Mater:

Gracias a mi Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro por abrirme sus puertas para poder desarrollarme profesional y deportivamente. Agradezco sinceramente a todos los profesores que supieron llevarme por el camino de conocimiento y no dejarme caer en las adversidades, y especialmente al MVZ J. Guadalupe Rodríguez González, por brindarme su asesoría para realizar mi trabajo de titulación, pero sobretodo por brindarme su amistad.

## **DEDICATORIAS**

A mi Familia:

Les dedico sinceramente este, mi humilde trabajo de titulación, como agradecimiento por todo el apoyo que me brindaron en la trayectoria de mi carrera. Son sin duda la razón más importante por el cual hoy estoy aquí, en este día tan especial.

A mis Profesores:

**MVZ. José Guadalupe Rodríguez Martínez, Dra. Hortensia Cepeda Elizalde, MCV Ramón Delgado Gonzales MVZ Olimpia**

Gracias por su paciencia y dedicación; Sobre todo por el ejemplo que para mi representan por su alta calidad humana y profesionalismo.

A mis Amigos y compañeros de carrera:

**Juan Antonio Pliego Villanueva, Iván, Esaú Martínez Morellano, Israel Martínez Ramos, Francisco Rubén Gutiérrez Carrillo, Ahias Leiva Calvario, Miriam Torres Días, Lucero Tablas Román,**

Gracias por su amistad, apoyo y sus consejos, gracias por todos aquellos momentos increíbles que pasamos juntos; Sobre todo porque cada día que nos vemos me reciben con una sonrisa. Quiero agradecerles especialmente a mis grandes amigos y compañeros: **MVZ. Alonso Reyes Matute e MVZ Isaura Méndez**, quienes me brindaron su amistad incondicional mientras me encontré en el departamento de Anatomopatología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, a todos ustedes gracias.

## **RESUMEN**

La presente monografía tiene como objetivo, establecer el proceso pandémico de las infecciones virales, en especial el del virus de la influenza A (H1N1). Así como la respuesta y preparación ante una pandemia en un país o región específica, inclusive la sufrida en marzo de 2009 en México. El virus de la influenza parece haber provocado varias pandemias en la antigüedad. En el año 412 a.C. fue comunicada la aparición de esta infección por el padre de la medicina “Hipócrates”. Fue en el siglo XV que se empezó a describirse una epidemia la cual fue atribuida a la influencia de las estrellas y no fue sino hasta finales del siglo XX que se hizo el descubrimiento por el microbiólogo alemán Pfeiffer, quien lo nombro *Haemophilus influenza*.

Se habla también sobre el tratamiento contra estas infecciones, y en especial sobre el uso del oseltamivir o “Tamiflu”, medicamento recomendado por la OMS y altamente cuestionado por la eficacia, además de la relación que existe con Donald Rumsfeld presidente y accionista mayoritario de Gilead sciences.

**PALABRAS CLAVE:** Influenza, A (H1N1), Pandemia, México, Oseltamivir, Donald Rumsfeld.

## I. INTRODUCCIÓN

La influenza es una infección contagiosa de origen viral considerada una de las causas más importantes de infecciones de las vías respiratorias; ya que afecta de manera considerable a la mucosa nasal, faringe, bronquios y en muchas ocasiones hasta los alveolos.<sup>9</sup> El nombre asignado a esta enfermedad se originó en el siglo XV en Italia.<sup>9,12,17,39</sup> Ya que existía la creencia generalizada de que las epidemias eran debidas a la influencia de los astros, en ese entonces el término *influenza* se utilizaba para describir indistintamente varias enfermedades diferentes.<sup>3,7,39</sup> Por mucho tiempo se pensó que la influenza era causada por una bacteria conocida como el bacilo de Pfeiffer y después como *Haemophilus influenzae*; sin embargo posteriormente se definió el origen viral de la enfermedad y su asociación tanto a *Haemophilus influenzae*, como con otras bacterias causantes de neumonías secundarias.<sup>3,29</sup> El virus de la influenza pertenece a la familia *Orthomixoviridae*, cuyo nombre deriva del griego *orthos*: derecho, y *myxo*: mucus. Todos los virus de influenza comparten características estructurales, como el diámetro de 50 a 120 nm; la forma esférica; la presencia de una envoltura o manto y el tipo de genoma (8, 5). Esta familia comprende tres géneros: *Influenzavirus A y B*, *Influenzavirus C* y *Thogoto-like virus*.<sup>10,13,39,42</sup> Los virus de influenza sufren constantes variaciones antigénicas; que son el resultado de mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación, lo cual da lugar a que un proceso infeccioso<sup>5</sup> en diferentes especies: equinos, porcinos, aves y humanos.<sup>31,39</sup>

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. HISTORIA

La enfermedad respiratoria crónica aguda altamente contagiosa conocida como influenza parece haber afectado a los humanos desde la antigüedad. La súbita aparición de enfermedades respiratorias que persistían por pocas semanas e igualmente desaparecían, caracterizó a un número de epidemias en el pasado. Una de ellas, fue comunicada por Hipócrates, el padre de la medicina, en el año 412 a.C.<sup>11,32,33</sup> Numerosos episodios similares también fueron descritos en la Edad Media. El término “influenza” fue introducido en Italia al inicio del siglo XV para describir una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas.<sup>11</sup> Sin embargo para inicios del siglo XVIII se empezó a cuestionar la afirmación de que los astros influían en las enfermedades, por lo que comenzó a utilizar el término con una contracción de “*influenza di freddo*”, es decir “influenza del frío”, pues de había observado que era una enfermedad que se daba predominantemente en los meses fríos.<sup>29,39</sup> El término fue adoptado por los ingleses; durante el mismo, los franceses denominaron a la enfermedad, *la grippe*.<sup>17</sup> La primera pandemia registrada ocurrió en 1580 y se cree se originó en Asia; de ahí se dispersó a África y a Europa. La mortalidad fue elevada en algunas ciudades, e indudablemente fue incrementada por la práctica de sangrar al enfermo para disminuir la fiebre. Durante los siguientes tres siglos, a pesar de que el seguimiento fue irregular y no muy preciso, hubo un número definido de pandemias. La investigación retrospectiva en la década pasada ha aclarado parcialmente la naturaleza de la pandemia de 1889, al detectar anticuerpos en el suero de individuos que vivió en ese tiempo.<sup>17</sup> No fue sino hasta finales del siglo XIX que se hizo el descubrimiento de un bacilo en la garganta de algunos pacientes de influenza; Este bacilo, *Haemophilus influenza* (también conocido como bacilo de Pfeiffer, un microbiólogo alemán) permaneció por muchos años como el agente causal de la influenza. El descubrimiento de la causa viral verdadera fue al final de los años veinte cuando una cepa de

virus fue encontrada por primera vez en cerdos. Una cepa relacionada fue finalmente aislada de un paciente humano en 1933.<sup>3,17,29</sup>

## **2.2. ETIOLOGÍA**

El virus de la influenza pertenece a la familia *Orthomixoviridae*, cuyo nombre deriva del griego *orthos*: derecho, y *myxo*: mucus,<sup>16,29</sup> ya que poseen afinidad por las mucinas,<sup>33</sup> son un grupo de virus ARN de sentido negativo, agrupados en cinco géneros, tres de ellos conocidos como virus de la influenza tipo A, B y C; y los dos restantes denominados Isavirus y Thogotovirus,<sup>10,13,27,28,39,42</sup> todos ellos comparten características estructurales similares, tales como el diámetro que varía de 50 a 120 nm; la forma esférica; la presencia de una envoltura o manto.<sup>5,8,31</sup> Los virus de influenza A producen infección en humanos y animales (aves, porcinos, equinos, focas) mientras que influenza B y C están asociados sólo a enfermedades humanas.<sup>33</sup>

### **2.2.1.MORFOLOGÍA**

La morfología de la familia *Orthomixoviridae* es redondeada u oval de aproximadamente de 50 a 120 nm. Son virus envueltos con dos tipos de espículas glicoprotéicas en su superficie, dispuestas a intervalos regulares, denominadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), específicas para cada cepa, enclavadas en una doble membrana lipídica o envoltura; ubicada sobre una capa proteica (proteína M o matriz) que da forma y estabilidad a la envoltura.<sup>1,16,33,39</sup> Estos virus son sensibles a las altas temperaturas (30° a 56 °C), a los pH bajos (3) y a los solventes lipídicos; son muy lábiles bajo condiciones ambientales.<sup>41</sup>

## Cuadro 1. CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

Tipo	Subtipo	Cepa	Periodo de prevalencia	Variaciones antigénicas
A	H1N1	A/PR8/8/34	1933-1945	
A	H1N1	A/FM1/1/47	1946-1956	
A	H2N2	A/Singapore/1/57	1957-1967	
A	H3N2	A/Hong Kong/1/68	1968->	
A	H3N2			A/Hong Kong/107/71
A	H3N2			A/England/4/72
A	H3N2			A/Port Chalmers/73
A	H3N2			A/Scotland/840/74
A	H3N2			A/Victoria/3/75
A	H3N2			A/Texas/1/77
A	H3N2			A/Bangkok/2/79
A	H3N2			A/Phillippines/2/82
A	H1N1	A/URSS/90/77	1977->	
A	H1N1			A/Brazil/11/78
A	H1N1			A/Hong Kong/2/82
A	H1N1			A/chile/1/83
B		B/Massachusetts/3/66		
B		B/Hong Kong/5/72		
B		B/Singapore/222/79		
B		B/URSS/100/83		
C		C/Taylor/2233/47		

Agustin Pumarola, A. Rodríguez-Torres, J. A. García Rodríguez, G. Piédrola-Angulo Microbiología y Parasitología Médica - 2da Edición

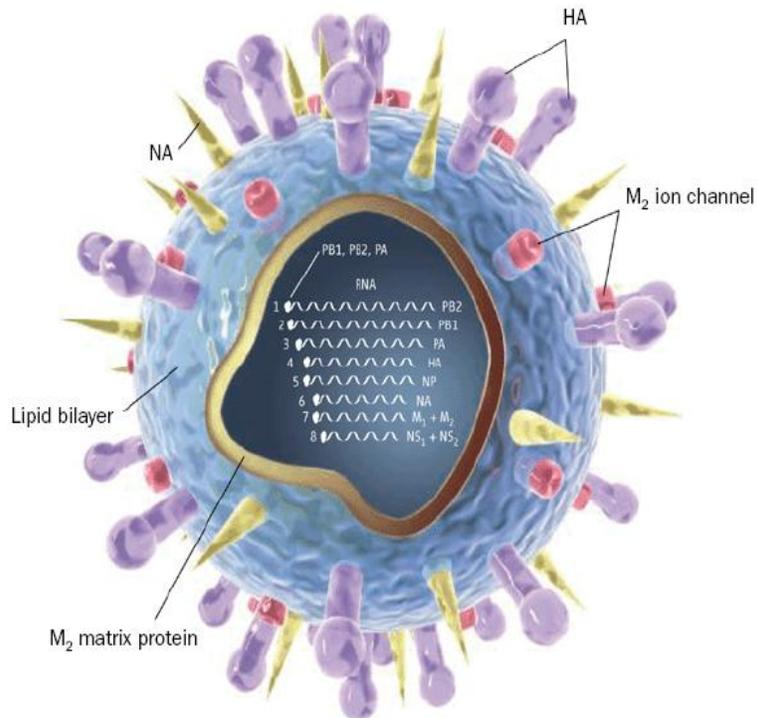
Tomado de la Universidad de Guadalajara, Influenza A H1N1.<sup>39</sup>

### 2.2.2. ESTRUCTURA VIRAL

Los virus de influenza se componen, al menos, de un genoma de ácido nucleico ADN o ARN y una cubierta de proteínas. Muchos virus tienen además una membrana extrema llamada envoltura.<sup>16,39,41</sup>

La cubierta proteica o cápside de un virión (virus completamente ensamblado o partícula viral) está compuesta de múltiples copias de uno o más tipos de proteínas. Estas proteínas se ensamblan, formando unidades estructurales llamadas capsómeros. Al ácido nucleico más la cubierta o

cápside de una partícula viral es frecuentemente llamada nucleocápside; Los virus más simples son aquellos que carecen de envoltura y tienen ADN o ARN de cadena sencilla.<sup>17</sup> Los virus envueltos contienen una membrana externa que rodea a la nucleocápside, la envoltura viral se deriva de membranas de la célula hospedera (nuclear, de aparato de Golgi, de retículo endoplásmico o membrana plasmática). Tal como estas membranas, la envoltura viral se compone de una bicapa lipídica con proteínas insertadas en ella, proteínas que son codificadas por el virus. Algunos virus, como los bacteriófagos. Tienen colas proteicas complejas que se requieren para el anclaje y/o la penetración del ADN viral en la célula hospedera susceptible.<sup>16,29,39,41</sup>



**Figura 1. Esquema del virus de influenza *Orthomixovirus*.**

### **2.2.3.GENOMA VIRAL**

El genoma viral está formada por una hebra de ácido ribonucleico (ARN), de polaridad negativa, formada por 1200 a 1500 nucleótidos y segmentada en 7 (influenza C) u 8 fragmentos (influenza A y B). El genoma viral codifica para 9 proteínas. Las proteínas NS1 y NS2 no son estructurales, es decir, están ausentes en las partículas virales; sin embargo, se detectan en altas cantidades en las células infectadas. NS1 es inmunomodulador determinando diversos efectos como la inhibición del Interferón de tipo I (IFN) en las células infectadas. Las proteínas PA, PB1 y PB2 interactúan con el genoma viral constituyendo el complejo nucleoprotéico y sintetizan nuevos ARN virales actuando como ARN polimerasa. La nucleoproteína (NP) se asocia a los segmentos de ARN viral y a las polimerasas, conformando la nucleocápsula helicoidal. La proteína M1 forma la matriz y junto a NP, constituyen el antígeno profundo que permite clasificar los virus influenza en los 3 tipos A, B y C. La hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) son los antígenos de superficie del manto, participando en la patogenicidad viral y determinando los diferentes subtipos de virus. La HA, es la glicoproteína de superficie más abundante (80%); reconoce receptores específicos de la mucosa respiratoria, permitiendo la adsorción del virus a la célula.<sup>6,16,17,41</sup>

### **2.2.4.CAPSIDE**

La función de la cápside es proteger el genoma viral, durante su transferencia de célula a célula. La cápside puede estar hecha de múltiples copias de una sola proteína o de una asociación de varias proteínas diferentes; las cápside hechas de múltiples copias de una sola proteína representan un buen ejemplo de economía, ya que un solo gene puede codificar los productos necesarios para cubrir con la cápside, y el genoma completo. Cinco formas estructurales básicas de acuerdo a su morfología básica y tal como se mencionó anteriormente, hay cinco estructuras virales básicas diferentes:

Icosaédrico desnudo (adenovirus y picornavirus), Helicoidal desnudo (virus del mosaico del tabaco; no se conocen virus de humanos o de animales que tengan esta estructura), Icosaédrico envuelto (Togavirus y Flavivirus), Helicoidal envuelto (Rhabdovirus y Paramixovirus), Complejos (bacteriófagos y virus de viruela).<sup>6,26,33</sup>

### **2.2.5. ENVOLTURA VIRAL O MANTO**

El virus está compuesto por una envoltura cubierta de proyecciones, que recubre una estructura proteica (nucleocápside) segmentada de simetría helicoidal. La envoltura presenta dos capas, una externa de naturaleza lipídica, derivada de la membrana citoplásmica de la célula huésped, y una capa interna, constituida por una proteína de información viral, de bajo peso molecular, que representa el 33% de todas las proteínas y comunica estabilidad al virión, se le conoce como proteína matriz o M. En la envoltura lipídica se insertan radialmente a modo de proyecciones o espículas, las dos glicoproteínas del virus, la HA en forma alargada de sección triangular, con la extremidad libre en forma globular, están constituidas por 3 polipéptidos (trímero) y cada polipéptido se descompone a su vez en dos subunidades HA1 y HA2 por la extremidad hidrófila (HA1) se fija a los receptores mucoprotéicos de los glóbulos rojos y de las células del epitelio respiratorio, son responsables del fenómeno de hemaglutinación y de la fijación del virus a las células, primer paso para su penetración y replicación. Las espículas de NA están compuestas por una cabeza y un filamento, la cabeza está constituida por la asociación de cuatro glicopéptidos (tetramero), que presenta actividad fermentativa, pues al actuar sobre el ácido salicílico (N-acetilneuramínico), principal componente de los receptores de las células, los destruye, produciendo el fenómeno de elución o separación del virus de los glóbulos rojos y las células infectadas. El virus de la influenza, está constituido por nueve proteínas estructurales diferentes:

- HA. Fijación al receptor celular

- NA. enzima que descompone el ácido salicílico y libera el virus del receptor.
- NP. Ordenación helicoidal. Síntesis de ARN
- Ribonucleoproteína nucleocápside o RNP (reunión de la NP con el RNA viral)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB2)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN+ (PB1)
- Transcriptasa. Síntesis de ARN- (PA)
- Proteína matriz (M1) Maduración y liberación del virus
- Proteína no estructural (M2)

Existen además dos proteínas virales no estructurales que se detectan en las células infectadas (NS1 y NS2) cuya función se desconoce.<sup>3,17,39,41</sup>

### **III. MUTACIÓN VIRAL**

Nuevas variantes de los virus de influenza resultan por cambios antigénicos debido a mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación del virus.<sup>28,29</sup> En los virus de influenza B estos cambios o mutaciones aparecen a una tasa menor que la influenza A. el virus de la influenza A se caracteriza por causar enfermedad moderada a grave; tiende a afectar a todos los grupos etarios y tiene la característica de afectar tanto a aves como a cerdos. El virus B de la influenza causa cuadros clínicos menos graves que el tipo A y tradicionalmente produce infección y enfermedad durante la infancia.

La capacidad del virus de la influenza A y B de sufrir cambios antigénicos graduales en sus dos antígenos de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa complica la vacunación contra esta enfermedad.<sup>29</sup>

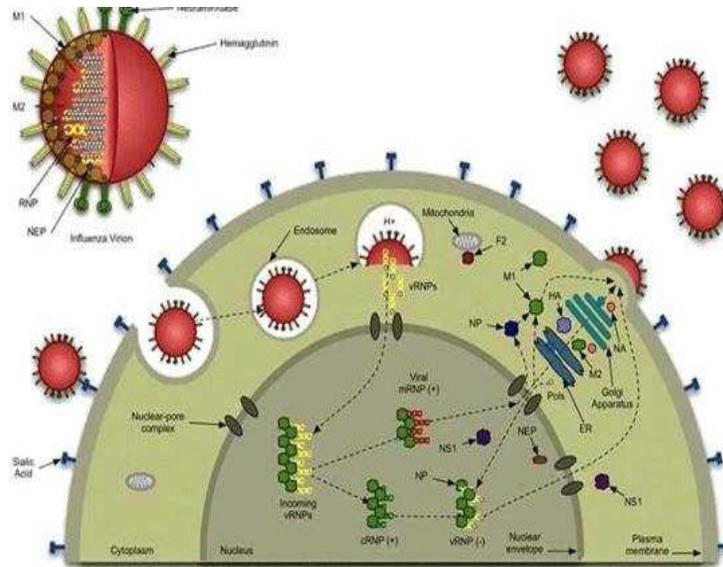
El tipo de vacunaciones antigénicas menores o deslizamientos antigénicos resulta de la acumulación de mutaciones puntuales de los genes

que transcriben para estas proteínas. La presencia de inmunidad en las poblaciones a los antígenos de superficie reduce el riesgo de infección y en el caso de que se establezca la infección, disminuye la severidad de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos contra un determinado tipo o subtipo del virus de la influenza ofrecen protección limitada o no protección contra otro tipo o subtipo,<sup>29,31</sup> esta es también la razón para la incorporación de tres cepas diferentes en la vacuna correspondiente a cada periodo de actividad de influenza. Es por esto que el dinámico proceso de variaciones antigénicas asegura la renovación constante de huéspedes susceptibles en las poblaciones y constituye también la base virológica para las epidemias.<sup>17</sup>

En la mayoría de los países afectados cocirculan dos grupos del virus identificados por la presencia de 9 cambios de nucleótidos en 6 de los segmentos (PB2, HA, NP, NA, M y NS). Los segmentos codifican de PB1y PA fueron identificados en todas las secuencias analizadas.<sup>10,17</sup>

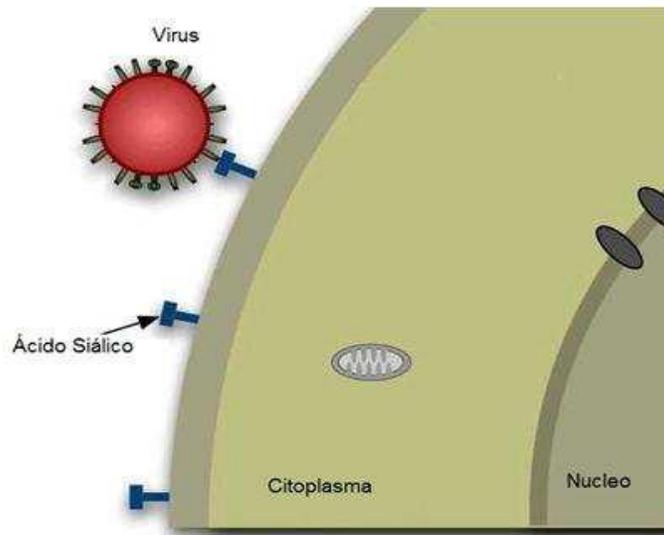
#### **IV. CICLO INFECTIVO DEL VIRUS DE LA INFLUENZA**

El proceso de infección de las células susceptibles al virus de la influenza, se inicia cuando la espícula de HA del virus se une al receptor que contiene ácido salicílico (N-acetilneuramínico) en la superficie de la célula huésped.<sup>39</sup>

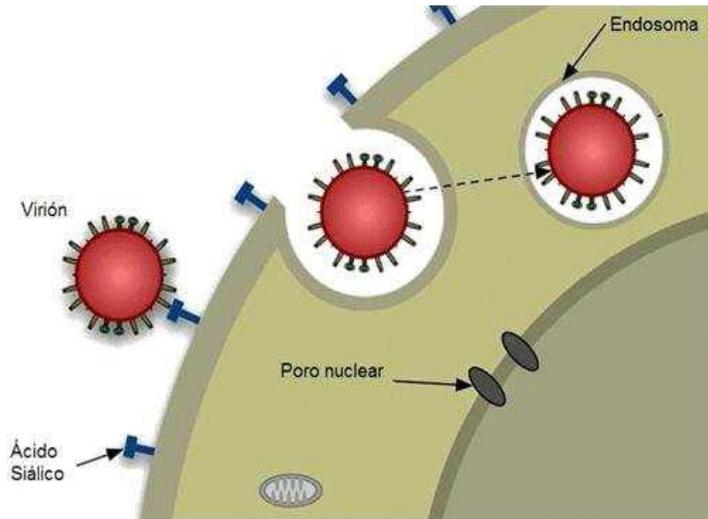


**Figura 2. Ciclo de infección del virus de influenza a una célula huésped**

Posteriormente el virus es incorporado a la célula mediante un proceso de endocitosis en vesículas, que se unen a los lisosomas para formar endosomas con un pH ácido, mismo que provocan un cambio conformacional en la proteína HA y la fisión (del péptido de fusión HA2)

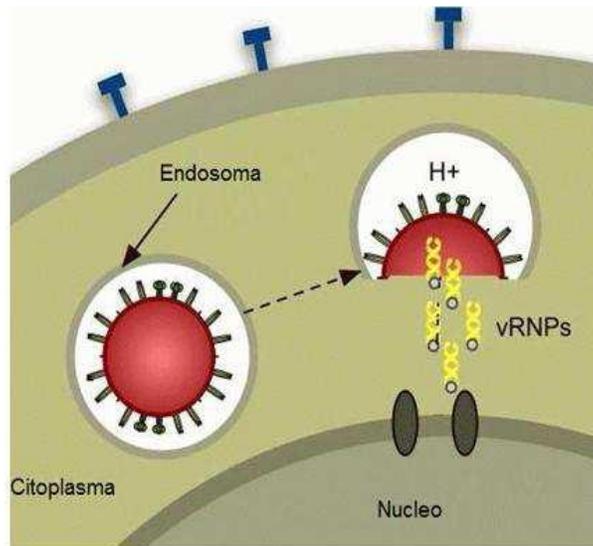


**Figura 3. Unión de los receptores virales con la célula huésped**



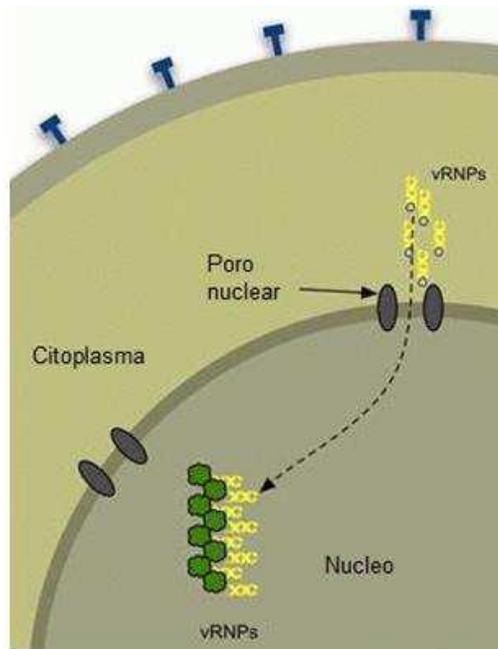
**Figura 4. Proceso de endocitosis**

Luego, se pierde la cubierta, liberándose el complejo de RNP en el citoplasma celular. Los RNPs, se disocian de la cubierta de M1, en un proceso en el que puede estar implicada la actividad translocadora de protones de M2.



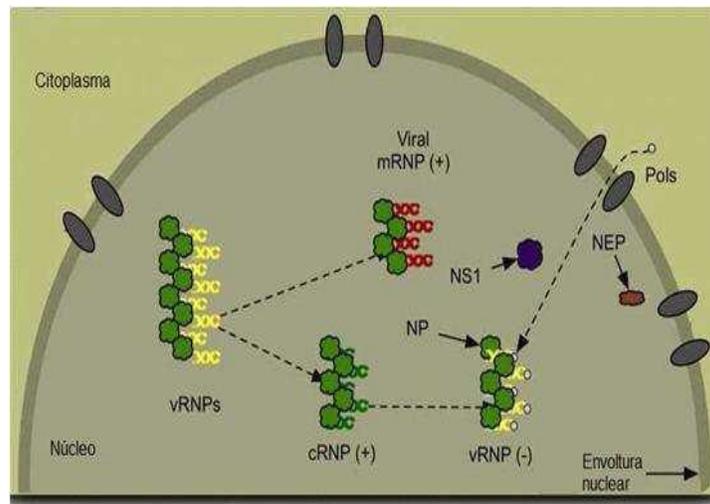
**Figura 5. Liberación del complejo de ribonucleoproteína**

La ribonucleoproteína es transportada a través del poro nuclear hacia el núcleo. Una vez en el núcleo el ARN vírico de polaridad negativa (vARN) es copiado como ARN mensajero (rARN) con un mecanismo dependiente-primario.



**Figura 6. Transporte de la ribonucleoproteína hacia el núcleo celular**

La réplica ocurre a partir de un proceso de dos pasos. Se crea un ARN complementario (cARN), una copia de polaridad positiva del vARN, y este su momento se utilizo como una plantilla para producir más vARN



**Figura 7. Replicación celular.**

Las proteínas del virus son entonces procesadas y expresadas y eventualmente reunidas con vARNs en sitios de reproducción en la membrana

de la célula huésped. Los complejos proteicos del virus y las ribonucleoproteínas son reunidas en las nuevas partículas virales formando capullos o brotes en la célula huésped, envueltas en la membrana de la misma. Finalmente, las partículas virales constituidas salen de las células por gemación a partir de la superficie apical de la célula, quedando envueltas por una bicapa lipídica procedente de la célula infectada, contenido las glicoproteínas virales de superficie HA, Na y M2. La actividad sialidasa de la proteína NA, contribuye a la salida de los viriones de la célula infectada al evitar su agregación y la formación de grandes grumos de partículas debido a la afinidad del sitio de enlace de la HA por el ácido siálico. Todo este proceso va precedido o acompañado de una parada en la síntesis de proteínas celulares. De esta manera, la célula huésped infectada sintetiza grandes cantidades de proteínas virales que se dirigen a la parte apical de la membrana. Esto se debe probablemente a un mecanismo de transporte vectorial de virus, hacia la membrana plasmática donde ocurre la gemación.<sup>36,39,41</sup>

## **V. EPIDEMIOLOGIA**

### **5.1. PANDEMIAS**

Las pandemias son eventos mundiales producidos por nuevas variantes antigénicas del virus de influenza A, que aparecen en períodos variables de 10 años. Las tasas de ataque son altas en todos los países y afectan a todos los grupos etarios, la mortalidad es elevada. Las pandemias comienzan y se diseminan en cualquier época del año y pueden producir 2 o 3 ondas en 1 o 2 años de expansión. Las pandemias de influenza se han originado frecuentemente en el sudeste asiático, donde las comunidades rurales densamente pobladas, viven en estrecha proximidad con aves. Este ecosistema permite que ocurran recambios genéticos entre virus de diferentes especies y virus humanos.<sup>28,39</sup>

## **5.2. EPIDEMIA**

Las epidemias son producidas por virus influenza A o B que han sufrido variaciones menores. Aparecen cada 2 o 3 años y no se inician en un lugar determinado, sino que surgen en diferentes lugares. En el hemisferio sur se detectan 6 meses antes o después que en el hemisferio norte, con iguales o similares cepas de virus.<sup>28,33</sup>

## **5.3. POTENCIAL PANDÉMICO**

Una pandemia de influenza inicia con un cambio abrupto y significativo del virus, la gran variabilidad antigénica del virus de la influenza hace que la infección por este, se desarrolle generalmente en forma de brotes epidemiológicos y pandemias, con una gran morbilidad.

La clave del potencial epidemiológico de este virus reside en la gran variabilidad de las dos glicoproteínas de superficie, HA y la NA. Por eso, tan pronto como se genera una respuesta inmune en la población aparece un “nuevo virus” que la elude, no siendo posible hasta el momento controlarla por medio de la vacunación;<sup>29</sup> En los últimos 10 años se han producido varias mutaciones amenazantes de pandemia. Son destacables por su número en humanos las cepas de origen aviar: A H7N7 con 89 casos, que apareció en Holanda en el 2003, con un cuadro clínico caracterizado preferentemente por conjuntivitis, aunque provocó 1 fallecido, y la cepa A H5N1, con presencia en el sudeste de Asia desde el año 2003, de la que se ha reportado una alta letalidad (51,4%).<sup>39</sup>

La influenza puede afectar a un importante número de personas de todos los grupos etarios durante la aparición de epidemias. La enfermedad frecuentemente requiere de atención médica y hospitalización, contribuyendo sustancialmente a pérdidas económicas, exceso en el número de

hospitalizaciones y muertes. La primera pandemia que coincide con las características de la influenza se registro en 1580. Posteriormente, por lo menos cuatro pandemias han afectado a la humanidad en el siglo XIX y tres en el siglo XX.<sup>5,34</sup> La pandemia de influenza española ocurrida entre los años 1918-1919 causó aproximadamente 21 millones de muertes mundialmente, el doble que las ocurridas en los campos de batalla de la primera guerra mundial.<sup>29,28</sup>

**Cuadro 2.- Características de las tres pandemias del siglo XX**

Pandemia (fecha y nombre conocido)	Zona de aparición	Subtipo del virus de la influenza A	Número reproductivo básico calculado	Tasa de letalidad calculada	Cálculo del exceso de mortalidad mundial atribuida a la pandemia	Grupos de edad más afectados (tasas de ataque simuladas)	Pérdida en el producto interno bruto (cambio porcentual) <sup>6 7</sup>
1918-1919 "Influenza española"	Indefinida	H1N1	1.5 a 1.8	2 a 3%	20 a 50 millones	Adultos jóvenes	-16.9 a 2.4
1957-1958 "Influenza asiática"	Sur de la China	H2N2	1.5	<0,2%	1 a 4 millones	Niños	-3.5 a 0.4
1968-1969 "Influenza de Hong Kong"	Sur de la China	H3N2	1,3 a 1.6	<0,2%	1 a 4 millones	Todos los grupos de edad	-0.4 a (-1.5)

Explicación Simplificada de las 3 pandemias más importantes tomando en cuenta la fecha de aparición, zona afectada, el subtipo y número de personas fallecidas debidas al virus de la influenza.<sup>27</sup> (Tomado de Organización Mundial de la Salud, Preparación y Respuesta ante una Pandemia).

Las epidemias de influenza han sido responsables de un promedio de 36.000 muertes por año en países como EUA, durante la década de los noventas afectando a todos los grupos etarios pero principalmente en niños menores de 2 años y en adultos de 65 años.<sup>29</sup> Aunque en ocasiones el virus de la influenza puede llegar a sufrir de variaciones antigénicas mayores que implica el cambio total del antígeno HA o el antígeno NA, o ambos. Estos

cambios dan lugar a un subtipo de influenza que no ha afectado previamente a las poblaciones y para la cual no existe inmunidad poblacional. Estas variaciones mayores se han asociado a pandemias en la antigüedad.

Estimaciones actuales del impacto de una pandemia en la población civil en EUA, provocaría aproximadamente 89,000 a 207,000 muertes, 314,000 a 734,000 hospitalizaciones, 18 a 42 millones de visitas medicas, y 20 a 47 millones de casos. Estas predicciones igualan o sobrepasan el impacto de índice de bioterrorismo con viruela, lo cual cobra más importancia posteriormente a los eventos terroristas del 11 de septiembre de 2001. El impacto económico que se ha estimado preliminarmente en EUA por una pandemia de influenza seria de 71 a 150 mil millones de dólares.<sup>28</sup>

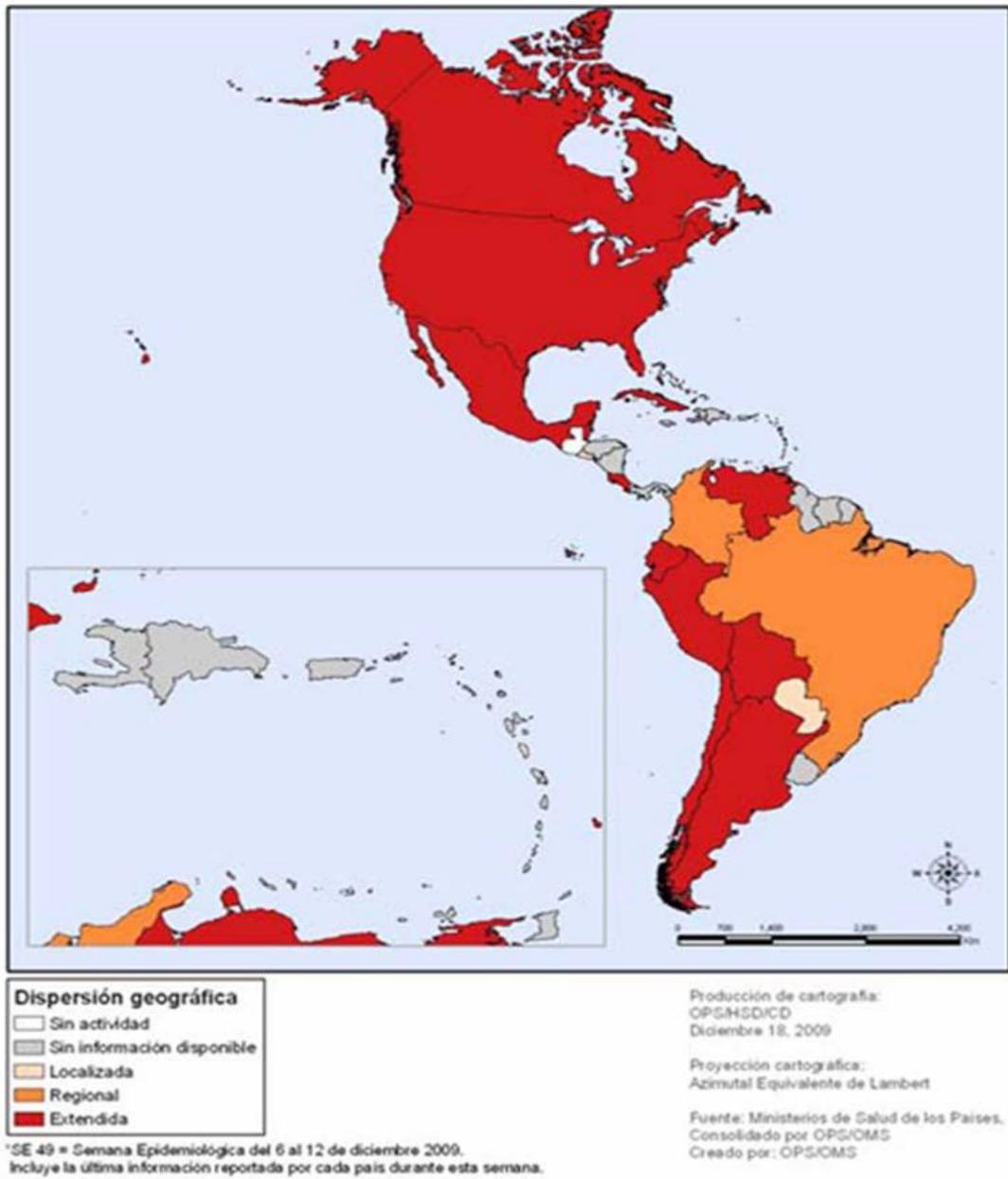
#### **5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS EN AMÉRICA**

Cuarenta y un años han transcurrido desde que finalizó la circulación en humanos del virus casual de la última pandemia de influenza a la que se denomino “Gripe asiática” H2N2 originada en 1957-58 y que provocó la muerte de aproximadamente 1-2 millones de personas (17, 6). Durante la primavera boreal del año 2009, emergió entre la población mexicana el nuevo virus *Influenza A (H1N1)* de origen porcino, extendiéndose luego, a diversos países del mundo y constituyendo en la actualidad una nueva pandemia.

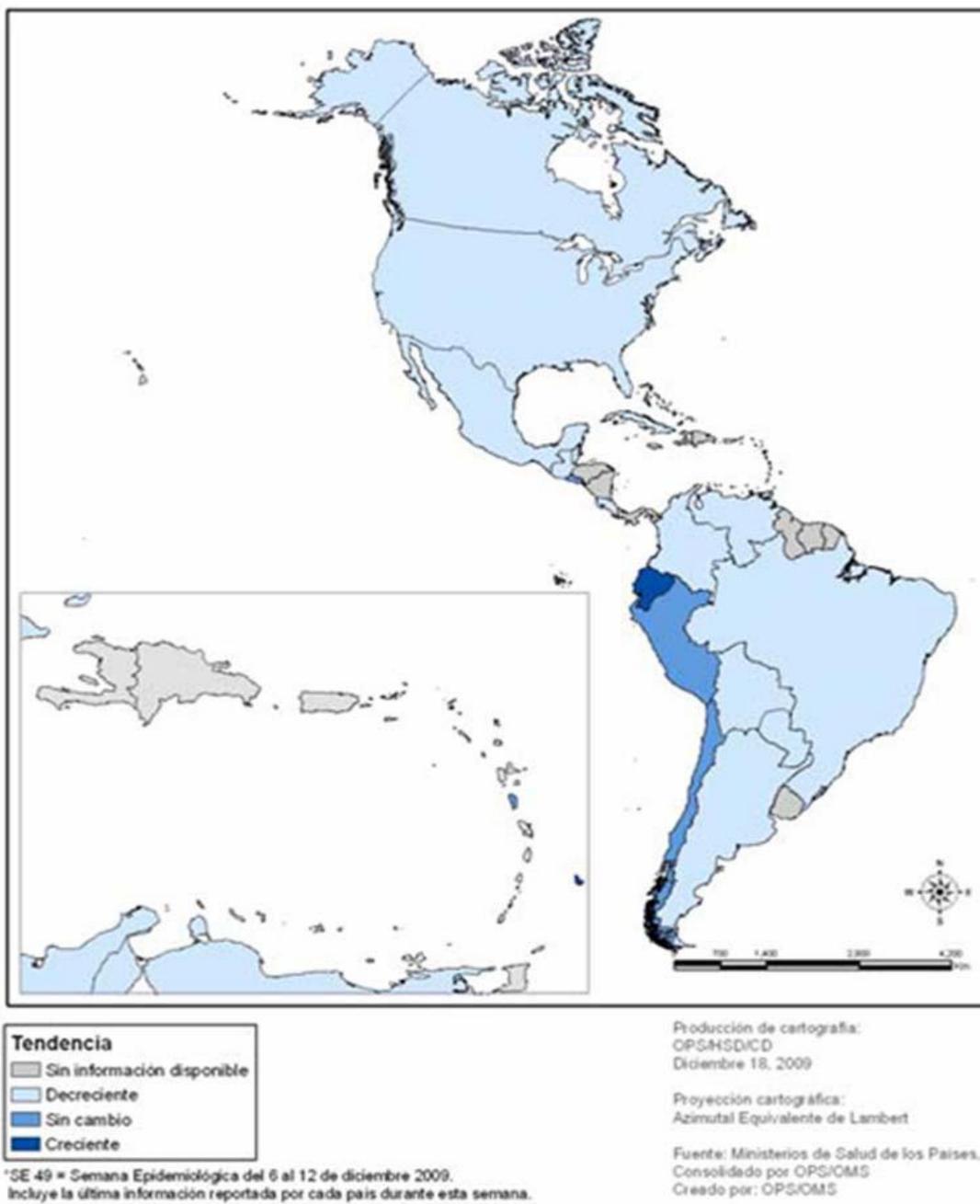
Según la OMS, hasta el 27 de diciembre de 2009, más de 208 países, territorios o comunidades han comunicado casos confirmados por laboratorio, de influenza pandémica H1N1 2009. En la mayoría de los casos, la enfermedad se ha autolimitado constituyendo cuadros clínicos leves y moderados sin complicaciones, si bien también han sido comunicados por lo menos 12,220 cuadros fatales. El análisis epidemiológico de los datos actuales demuestra que niños y adultos jóvenes han presentado la más alta tasa de ataque, lo cual podría explicarse debido a que este grupo poblacional no tendría inmunidad previa para este virus.<sup>17,20,39</sup> En la actualidad, la transmisión de influenza

pandémica H1N1 2009 permanece activa y ampliamente diseminada en zonas templadas del hemisferio norte; sin embargo, la enfermedad ha alcanzado su ípico o lo ha superado en varios lugares, fundamentalmente en América del Norte. En la región tropical de América del Sur y Central y en la región del Caribe, la transmisión persiste geográficamente dispersa pero en franco descenso.

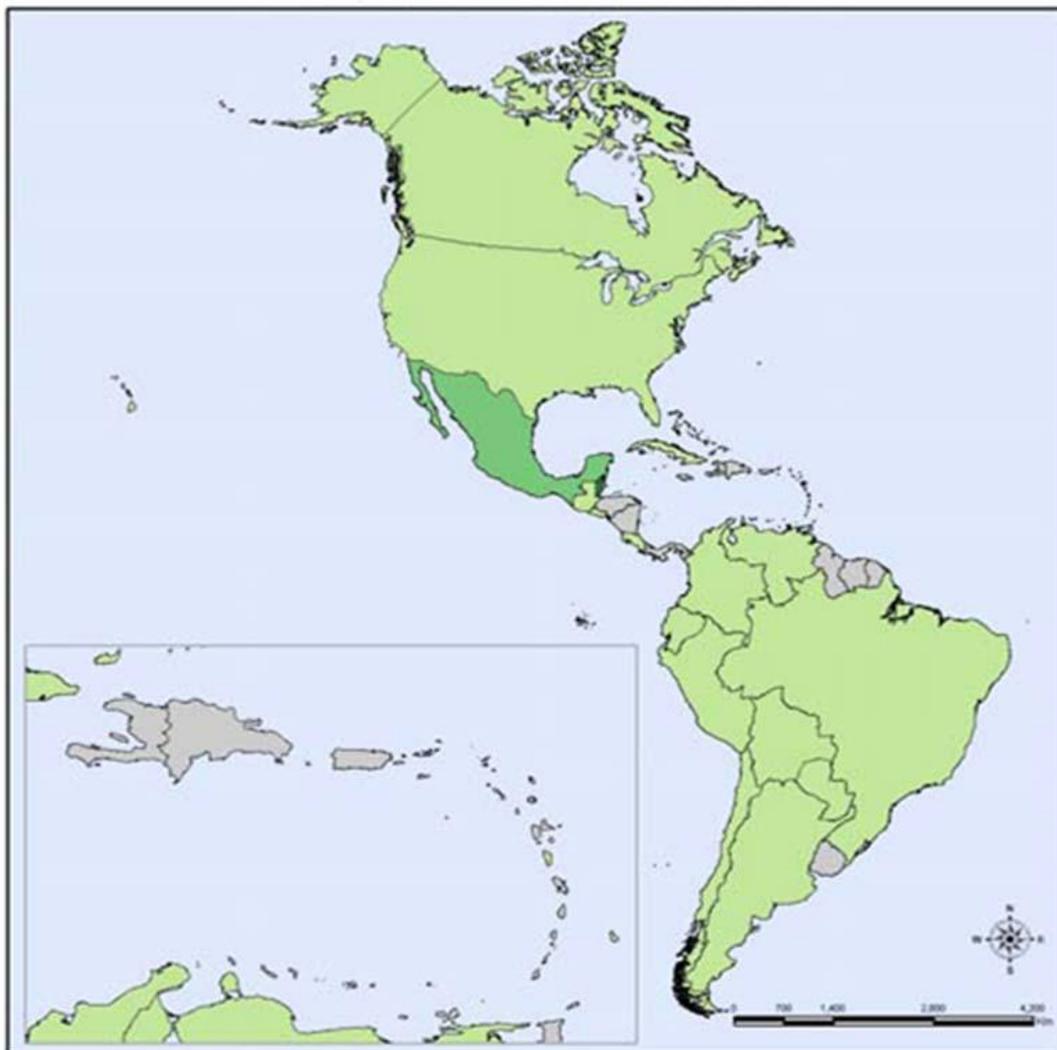
En las zonas templadas del hemisferio sur se reportan casos esporádicos sin evidencia de transmisión comunitaria actual. Análisis preliminares de países del hemisferio norte señalan que la proporción de población afectada ha sido mucho más alta en la época invernal que en la estival; sin embargo, la gravedad global de la pandemia no se ha modificado en relación al hemisferio sur. En EUA y Canadá, la transmisión persiste pero los casos de enfermedad tipo influenza han disminuido notablemente hasta alcanzar al nivel de la influenza estacional. En EUA, la mortalidad proporcional debida a neumonía e influenza ha persistido significativamente elevada por encima del 53 umbral epidémico en las últimas diez semanas; no obstante, en el último mes, los casos confirmados por laboratorio, las hospitalizaciones y las muertes se encuentran en descenso.<sup>17,29</sup>



**Figura 8. Pandemia H1N1 2009, Dispersión geográfica por país, Región de las Américas<sup>17</sup>**



**Figura 9. Pandemia H1N1 2009. Tendencia del nivel de actividad respiratoria, comparado con el de la semana previa. Región de las Américas<sup>17</sup>**



**Intensidad de la enfermedad respiratoria aguda**

- Sin información disponible
- Leve o moderada
- Elevada
- Muy elevada

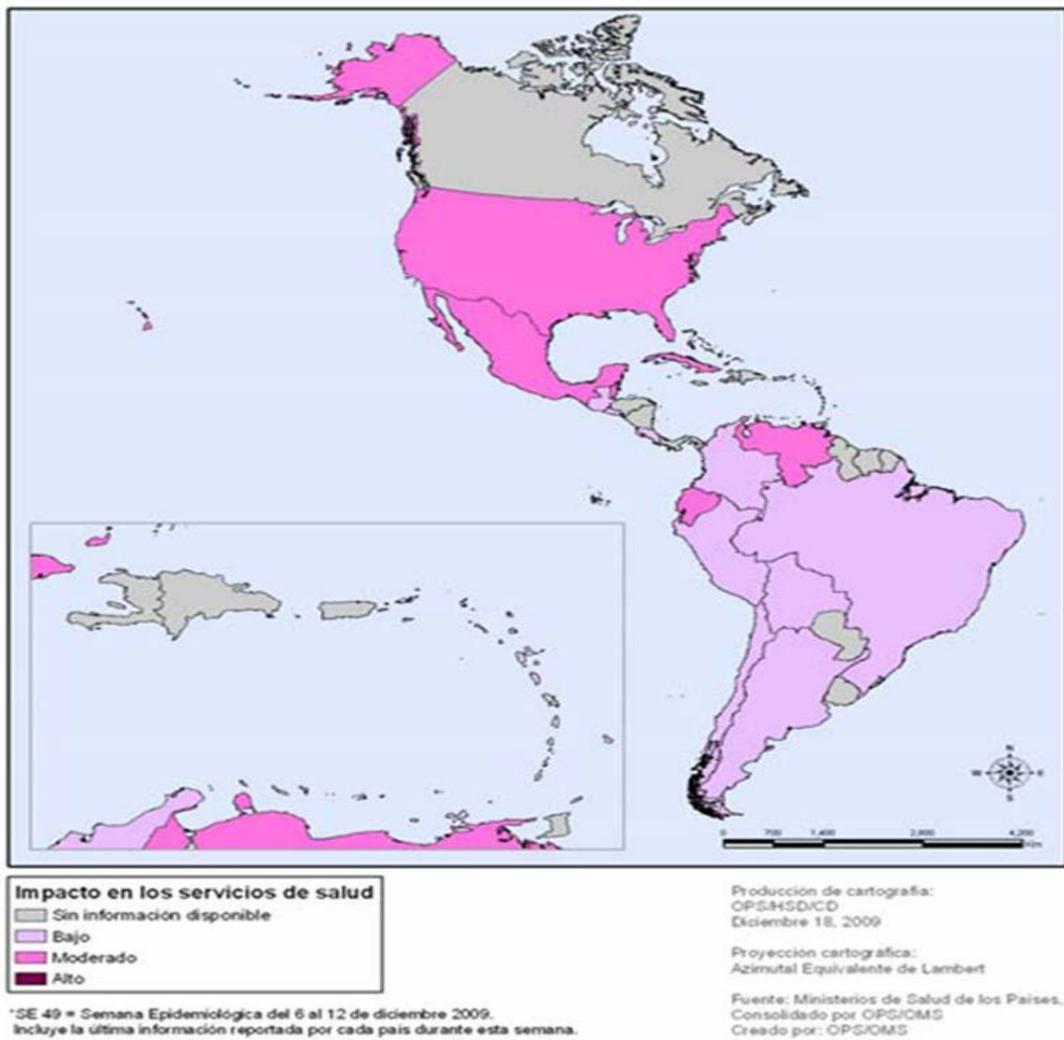
\*SE 49 = Semana Epidemiológica del 6 al 12 de diciembre 2009.  
 Incluye la última información reportada por cada país durante esta semana.

Producción de cartografía:  
 OPS/SD/CD  
 Diciembre 18, 2009

Proyección cartográfica:  
 Azimutal Equivalente de Lambert

Fuente: Ministerios de Salud de los Países.  
 Consolidado por OPS/OMS  
 Creado por: OPS/OMS

**Figura 10. Pandemia H1N1 2009. Intensidad de enfermedad respiratoria aguda en la población. Región de las Américas<sup>17</sup>**



**Figura 11. Pandemia H1N1 2009. Impacto de la enfermedad respiratoria aguda en los Servicios de Salud. Región de las Américas<sup>17</sup>**

El periodo de incubación es de 1 a 4 días, en cambio, el periodo de contagio depende de la edad y del estado inmune, que se puede iniciar desde 1 día antes hasta 5-7 días después de la aparición de los primeros síntomas.<sup>13</sup>

## **5.5. EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO**

Contrario a lo que se piensa comúnmente, los virus de influenza circulan en México de igual forma que lo hace en otros países del hemisferio Norte. En un estudio realizado en México en 1998, el INDRE (instituto Nacional de Diagnostico y Referencia Epidemiológicos /SSA), de 1017 muestras clínicas de personas con diagnóstico clínico de influenza, reportó más de 100 muestras positivas, para influenza, identificándose los virus A/ Sydney/05/97-like y B/Beijing/184/93-like, virus que estuvieron incluidos en la recomendación de la OMS para la elaboración de la vacuna en el hemisferio norte durante el año en que se realizó dicho estudio.

En México, la neumonía e influenza representan una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. En 1999, la dirección General de Epidemiología colocó a estas dos entidades nosológicas, como la novena causa de muerte en población general, con 17,519 defunciones. Sin embargo, en adultos mayores de 65 años de edad, la neumonía e influenza se reportan como la séptima causa de mortalidad. En otro país latinoamericano, Venezuela, durante el periodo 1950-1999, de acuerdo a las cifras del Ministerio de salud, se produjeron en promedio 650 muertes por año a causa de la influenza, siendo esto más importante en individuos mayores de 65 años, 36% de las muertes por dicha causa ocurrieron en este grupo etario). Los virus de la influenza se diseminan de persona a persona principalmente a través de los actos de toser o estornudar de personas infectadas o enfermas con dichos virus. La influenza ocurre predominantemente durante los meses del invierno y hasta principio de la primavera. Sin embargo puede ocurrir en cualquier época del año. El periodo de incubación es de 1-4 días.

Las personas con estados de inmunosupresión pueden excretar virus por semanas o meses. Los pacientes asintomáticos (30 a 50% de los casos) pueden también ser contagiosos. La patogénesis de la replicación del virus y su

relación al desarrollo de manifestaciones clínicas no ha sido completamente descifrada. No obstante, estudios realizados durante la pandemia. Los pacientes asintomáticos (30 a 50% de los casos) pueden también ser contagiosos. La patogénesis de la replicación del virus y su relación al desarrollo de manifestaciones clínicas no ha sido completamente descifrada. No obstante, estudios realizados durante la pandemia de influenza Asiática en 1957 demostraron que la replicación viral ocurre primariamente en el epitelio columnar del aparato respiratorio, pero puede ocurrir también en cualquier segmento a lo largo del tracto respiratorio. Posterior a la entrada del virus a las células del epitelio columnar, estas se vacuolizan, pierden los cilios y finalmente se necrosan. La regeneración del epitelio columnar toma aproximadamente 3 a 4 semanas, tiempo en el cual las manifestaciones pulmonares pueden persistir. A pesar de la frecuente aparición de síntomas constitucionales en pacientes con influenza no se ha repostado que estén asociados a viremia.<sup>26,29</sup>.

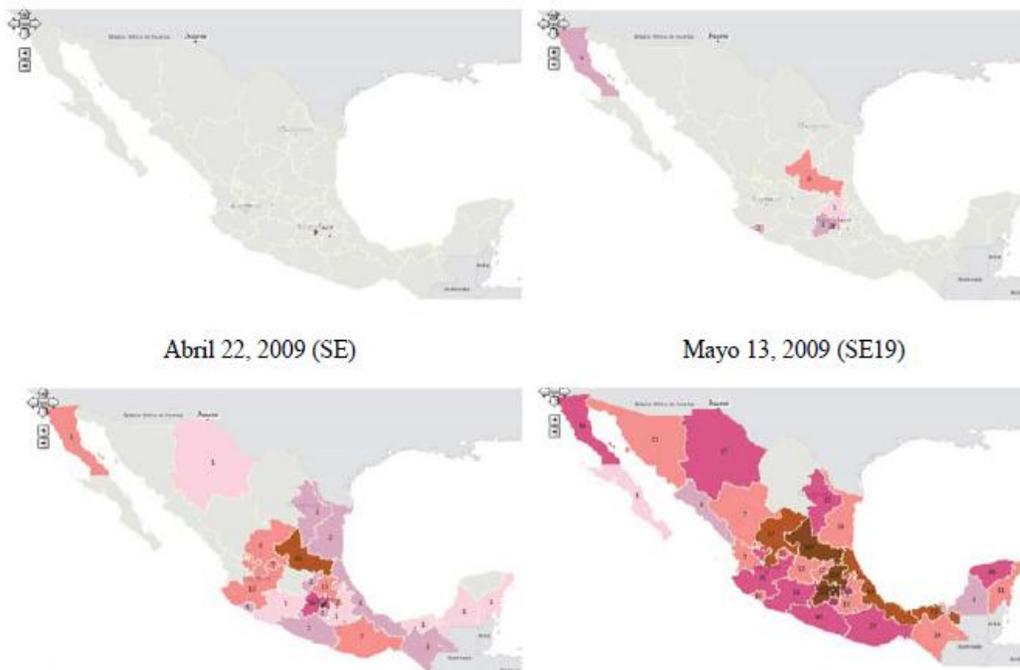
El primer caso confirmado del nuevo virus AH1N1 se produjo en la Delegación Tlalpan del Distrito Federal el 11 de marzo de 2009, durante la semana epidemiológica diez (SE 10). A la semana siguiente (SE 11) se confirmó la circulación del nuevo virus en el Estado de Baja California. En la SE 12 se sumaron los Estados de México, Colima y San Luis Potosí; en la SE 13 se añadieron Hidalgo, Veracruz y Oaxaca; en la SE 14, se sumó el Estado de Tamaulipas. Durante la semana 15 el virus apareció en cinco Estados más: Tlaxcala, Jalisco, Puebla, Aguascalientes y Nuevo León. Entre el 19 y 25 de abril (semana 16) se sumaron 14 Estados: Chiapas, Campeche, Quintana Roo, Querétaro, Guerrero, Morelos, Tabasco, Guanajuato, Michoacán, Yucatán, Chihuahua, Durango, Nayarit y Sonora. En la semana 18 se añadió Sinaloa y en la semana 20, Baja California Sur. En resumen, al 3 de agosto de 2009, 22 semanas después de que ocurrió el primer caso en marzo, 32 Estados de la Federación han presentado casos confirmados de la influenza AH1N1.<sup>17</sup>

---

## DISEMINACIÓN GEOGRÁFICA DE LA EPIDEMIA DE INFLUENZA AH<sub>1</sub>N<sub>1</sub> EN EL TERRITORIO MEXICANO

Marzo 11, 2009 (SE10)

Abril 10, 2009 (SE 13)



Fuente: Secretaría de Salud, México.

**Figura 12. Diseminación Geografica de la Epidemia de Influenza AH1N1 en el territorio Mexicano<sup>8</sup>**

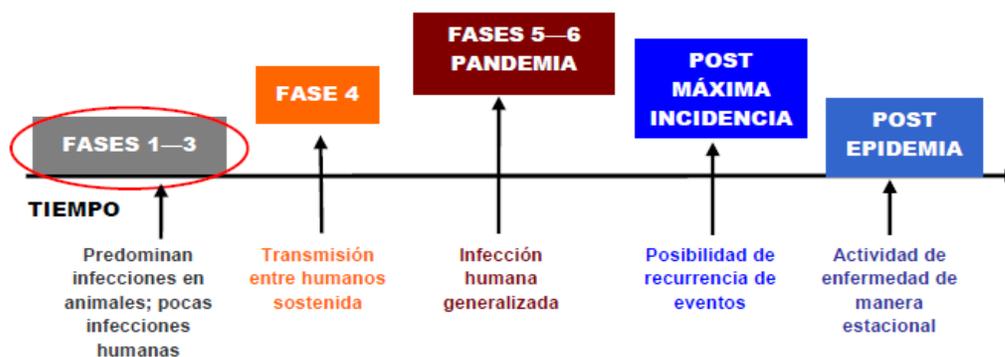
La figura 12 muestra la diseminación geográfica de la pandemia desde el inicio el 11 de marzo hasta el 13 de mayo y las fechas de aparición del virus en los Estados que han sido afectados en el país.

### 5.6. FACES DE UNA PANDEMIA

Las actividades de prevención y control frente a la influenza pandémica requieren que los países planifiquen con anterioridad todas las acciones permanentes y que una vez que se inicia una nueva pandemia requiere de gran capacidad de organización y conducción de las medidas de Salud Publica. Los planes deben de considerar las diferentes actividades que deberían realizarse durante los periodos y faces de la evolución de la generación de la pandemia.

### Cuadro 3. Esquema de las fases de alerta emergencia médica, fases de la OMS<sup>8</sup>

FASES DE ALERTA POR EMERGENCIA MÉDICA<sup>2</sup>:  
FASES DE LA OMS VIGENTES EN LA ACTUALIDAD



#### 5.6.1. Periodo interpandémico

**Fase 1.** Durante esta fase no se ha detectado la circulación de un nuevo subtipo del virus de influenza en humanos. En animales puede estar presente un subtipo de virus de influenza que ha ocasionado infección en humanos.

**Fase 2.** No se han detectado subtipos del virus de influenza en humanos. Sin embargo, un subtipo del virus de influenza animal identificado es considerado una amenaza de producir enfermedad humana.

#### 5.6.2. Período de alerta de pandemia

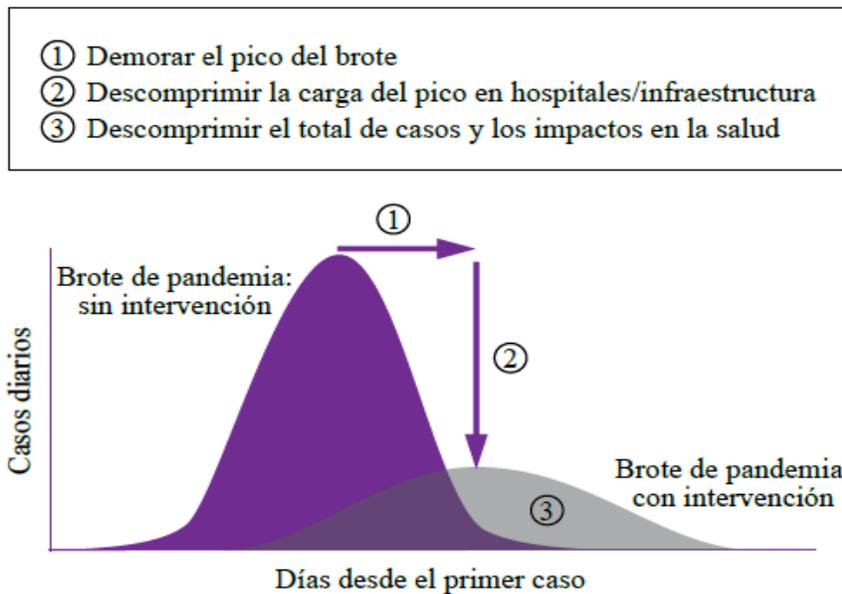
**Fase 3.** Se detectan casos de infección humana por un nuevo subtipo, sin contagio de persona a persona, o algunos casos aislados de contagio de persona a persona en contacto cercano.

**Fase 4.** Se detecta uno o varios grupos pequeños donde se ha producido transmisión limitada de personas a personas y con una distribución geográfica muy localizada, lo cual indica que el virus aun no está bien adaptado a los seres humano.

**Fase 5.** Se detecta uno o varios grupos más grandes pero la diseminación de persona a persona sigue siendo localizada, lo que sugiere que el virus mejora progresivamente su adaptación a los seres humanos, pero tal vez no es completamente transmisible aún (riesgo de pandemia considerable).

### **5.6.3.Periodo Pandémico**

**Fase 6.** Fase Pandémica: Durante esta fase, la transmisión esta incrementada y permanente en la población general. La OMS declara esta fase cuando se demuestra transmisión sostenida en al menos 2 continentes (Dos regiones diferentes de la OMS) Durante los dos primeros periodos es muy importante el fortalecimiento de las capacidades del país en el desarrollo de infraestructura sanitaria, capacitación, organización funcionalidad y equipamiento para la implementación de la respuesta en el caso de una pandemia de influenza.<sup>8,27</sup>



**Figura 13. Evolución Pandémica<sup>28</sup>**

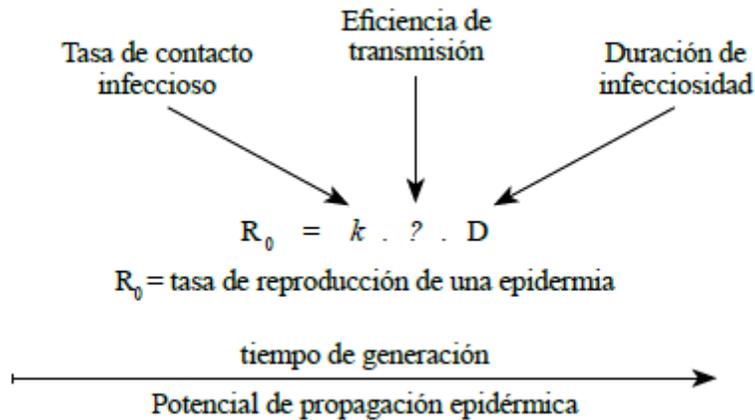
## 5.7. MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Los objetivos de las medidas no farmacológicas para mitigar una epidemia de influenza en la comunidad son:

1. Retrasar el crecimiento exponencial de los nuevos casos y entonces “desviar a la curva epidémica a la derecha”, buscando ganar tiempo para una mejor organización de la respuesta y si es posible para la fabricación y distribución de una vacuna para la cepa pandémica.
2. Reducir el pico máximo de la epidemia “aplanar la curva epidémica”, y así evitar el colapso de los servicios de salud por una sobresaturación de la demanda de atención.
3. Disminuir la cantidad total de casos iniciales, buscando reducir por la epidemia en la población, buscando “reducir la curva epidémica”.

Las epidemias se reproducen, cada caso de un afectado puede contagiar a uno o más personas, y así se van extendiendo, si cada persona infectada

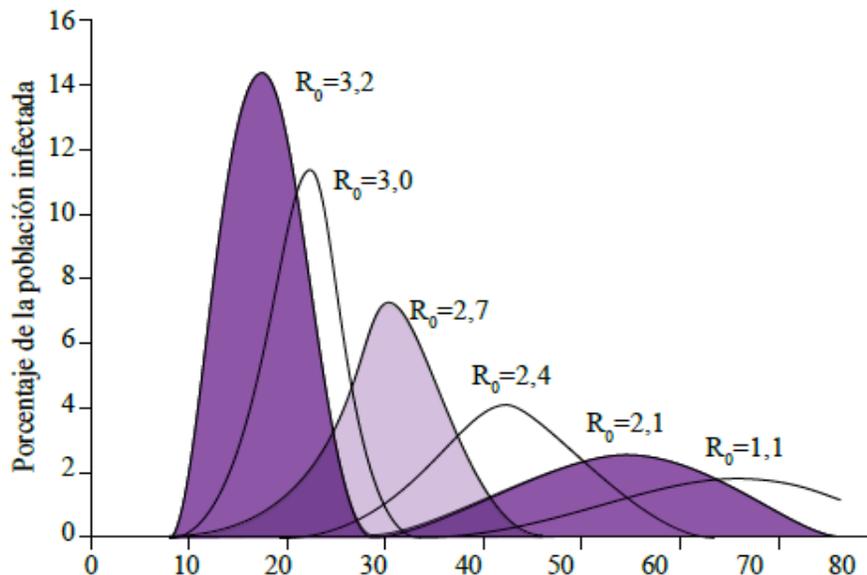
contagia a uno o más, entonces las epidemias crecerían, así se contagia cada vez a menos entonces las epidemias se mitigaran.



**Figura 14. Potencial de propagación epidémica<sup>28</sup>**

El número reproductivo básico, “RO”, es el número promedio de infecciones nuevas que una persona infectada provocará en promedio durante el curso de su infección en una población completamente susceptible en la ausencia de intervenciones. Si RO es igual a 1, esto quiere decir que cada caso contagiara a una persona más, si RO es mayor que 1, la epidemia crecerá, si RO es igual a 2, la epidemia en cada periodo se duplicara y crecerá rápidamente, si RO es menor que 1 entonces la epidemia se irá reduciendo.<sup>28</sup>

El primer componente del RO es la “Tasa de Contacto Infeccioso”, si una persona está infectada ¿Qué posibilidad tiene de contagiar a otra?, esto dependerá de con cuantas personas estará en un contacto estrechos durante el periodo que es contagioso alrededor de 7 días y probablemente más de 10 días en el caso de los niños; el segundo factor es la eficiencia de la transmisión, es decir ¿A cuántos de los expuestos como contactos contagiara?, este factor depende principalmente del virus; y el tercer factor “Duración de la infecciosidad”, corresponde al tiempo en que la persona infectada permanece como fuente de infección.<sup>28</sup>



**Figura 15. Relación entre la Tasa de reproducción de una epidemia y la evolución de la curva de epidemia.<sup>28</sup>**

### 5.8. TIPOS DE CASOS

1). Caso sospechoso de infección por el virus de influenza A H1N1. Aquella persona con enfermedad respiratoria febril aguda que presenta: contacto cercano dentro de un periodo de 7 días con un caso confirmado de infección por el virus de influenza A H1N1. Antecedentes de haber viajado en un periodo de 7 días tanto en los Estados Unidos o área internacional donde exista uno o más casos confirmados de infección por el virus de influenza AH1N1.<sup>14,29,37</sup>

2). Caso probable de infección por el virus de influenza A H1N1. Aquella persona con enfermedad respiratoria febril aguda con una prueba positiva para influenza A, pero negativo para H1 y H3 de influenza por RT-PCR.

Caso sospechoso por criterios clínicos positivo para influenza A, a través de prueba rápida.<sup>14,29</sup>

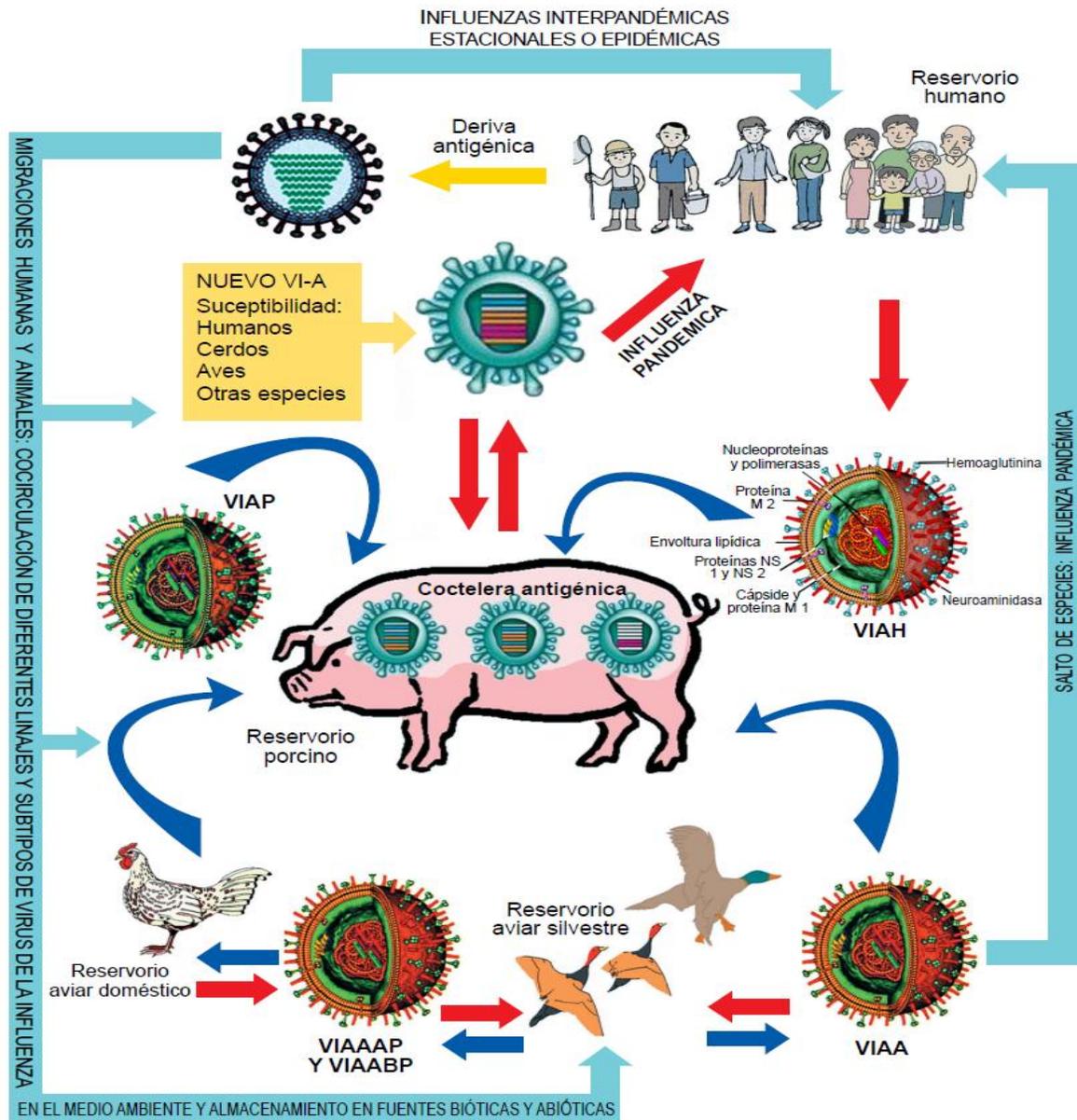
3). Caso confirmado de infección por virus de influenza A H1N1. Aquella persona con enfermedad respiratoria febril aguda que tiene infección confirmada por el nuevo virus de influenza A H1N1 mediante laboratorios por una o más de las siguientes pruebas: RT-PCR en tiempo real y cultivo viral.<sup>14,16,29,37</sup>

## **VI. MECANISMO DE TRANSMISIÓN**

Los reservorios de los VI-A del linaje humano, aviar y porcino, interactúan en un ecosistema o medioambiente común. En estas condiciones los VI-A siguen caminos de derivas antigénicas o cambios antigénicos menores, así como reordenamientos o cambios antigénicos mayores. En el caso de los reordenamientos de los VI-A, el cerdo posee receptores para los VIAA y VIAH, por consiguiente puede infectarse simultáneamente con ambos linajes y el suyo mismo sirviendo de una coctelera antigénica. En ciertas oportunidades los VI-A pueden saltar directamente de una especie a otra lo observado con el VIAA H5N1.<sup>10,17,28</sup>

### **6.1. SALTOS INTERESPECIE**

Dentro de los factores para que una especie sirva como huésped está el contacto suficiente entre el huésped y el patógeno de la infección a ocurrir. Esto hace que algunas especies tengan más probabilidades de infectarse que otras. El reservorio natural de los virus de la Influenza A son las aves acuática y tiene la habilidad de infectar a otras especies incluyendo al porcino y humano.<sup>27</sup>



**Figura 16. Proceso de Mutación y saltos inter-especie del virus de influenza<sup>8</sup>**

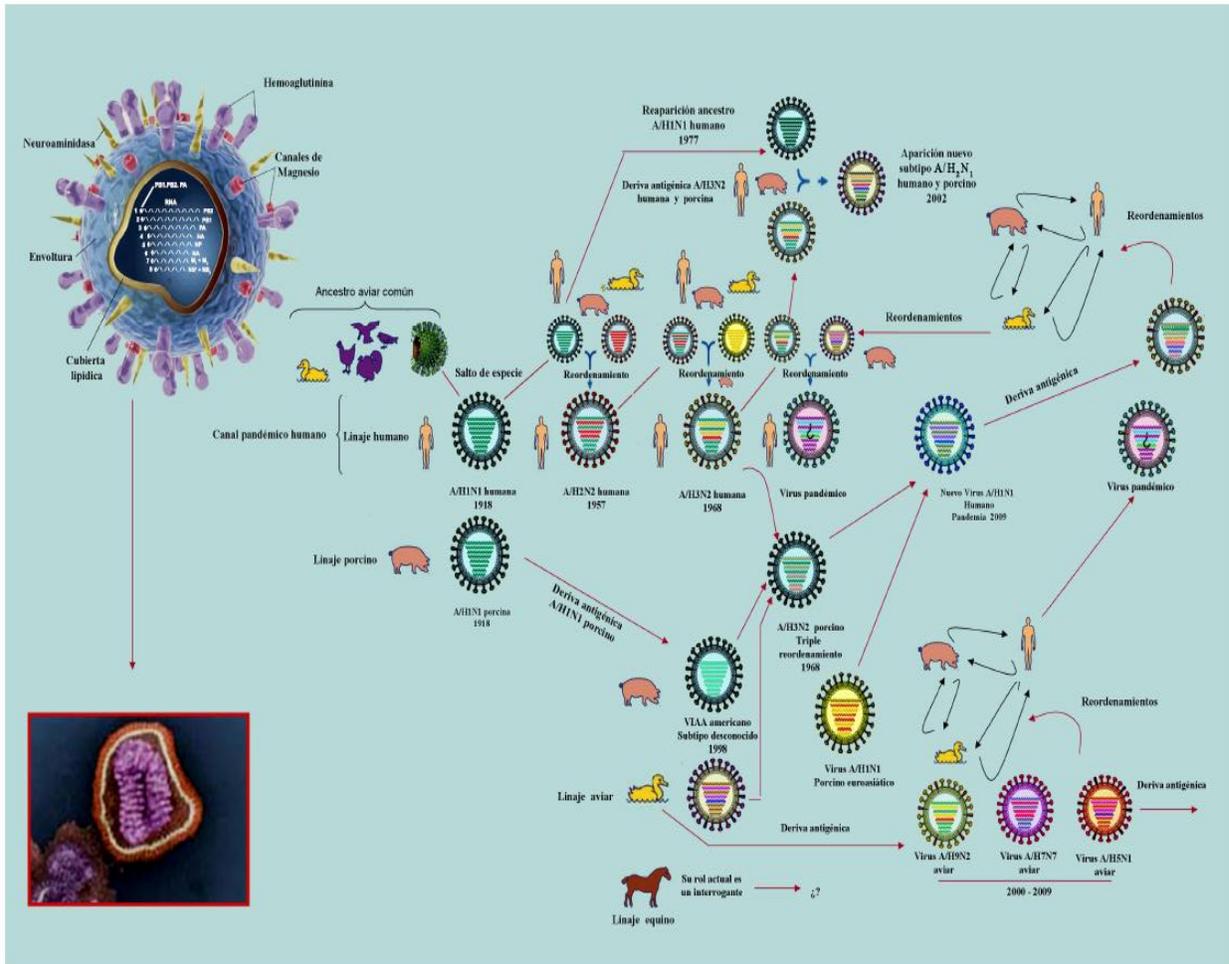
El espectro de la enfermedad en pájaros se extiende desde la infección asintomática, enfermedad respiratoria leve, a una enfermedad sintomática severa y rápidamente fatal, lo que conlleva a la muerte del animal. La mayoría de los virus aviares aislados de pájaros son avirulentos, es decir, resultado de una infección asintomática o solamente la enfermedad suave. Virus aviares de

la influenza capaces de causar brotes de enfermedad severa en pollos o pavos, se clasifican como altamente patógenos y se restringen actualmente a los subtipos H5 y H7.<sup>23,27</sup> La HA se une a receptores que contienen ácidos siálicos en su extremo terminal, es ahí donde la unión precisa entre proteína y receptor determina la preferencia por una especie de huésped en particular. Un “interruptor” es la especificidad del receptor de los ácidos siálicos conectados con galactosa. En aves el enlace es  $\alpha$ 2-3, mientras que en mamíferos es de  $\alpha$ 2-6. Esto es un obstáculo importante para impedir que los virus de la influenza A crucen la barrera de la especie y se adapten a un nuevo anfitrión. Los aminoácidos de la HA de los subtipos H1, H3, H5 y H9 de los virus de las aves que se unen al receptor SA- $\alpha$ 2,3-Gal son: tirosina 205 (Tir-205), glutamina 226 (Gln-226) y serina 228 (Ser-228); de manera similar, los aminoácidos serina 205 (Ser-205), leucina 226 (Leu-226) y glicina 228 (Gli-228) determinan la especificidad de adherencia al receptor SA- $\alpha$ 2,6-Gal en humanos.<sup>27,32</sup> Las mutaciones que ocurren en la región de unión de la HA parecen determinar la capacidad para que los virus de influenza crucen la barrera de aves a mamíferos.

La presencia de ambos tipos de receptores en los cerdos sugiere que éstos pueden infectarse con virus de aves y de humanos, mezclando y ampliando el potencial zoonótico de estos virus.<sup>23,27</sup>

La evidencia científica actual ha reforzado el conocimiento de que el virus de la influenza que dio origen a la pandemia de 1918 era subtipo aviar desconocido para los humanos. Este estuvo circulando por corto tiempo de manera previa al año 1918 para de ahí realizar un salto de especie hacia el ser humano y los cerdos. Desde este entonces los diversos virus interpandémico y pandémicos muestran en sus estudios filogenéticos con concordancias que hacen pensar que esta fatal virus de 1918 se constituyó en el virus madre que por deriva y/o reordenamientos antigénicos ha sido el responsable de la

generación de diversos subtipos humanos y porcinos que a su vez cocircula con linajes aviarios, porcinos y de otros animales.<sup>24,28</sup>



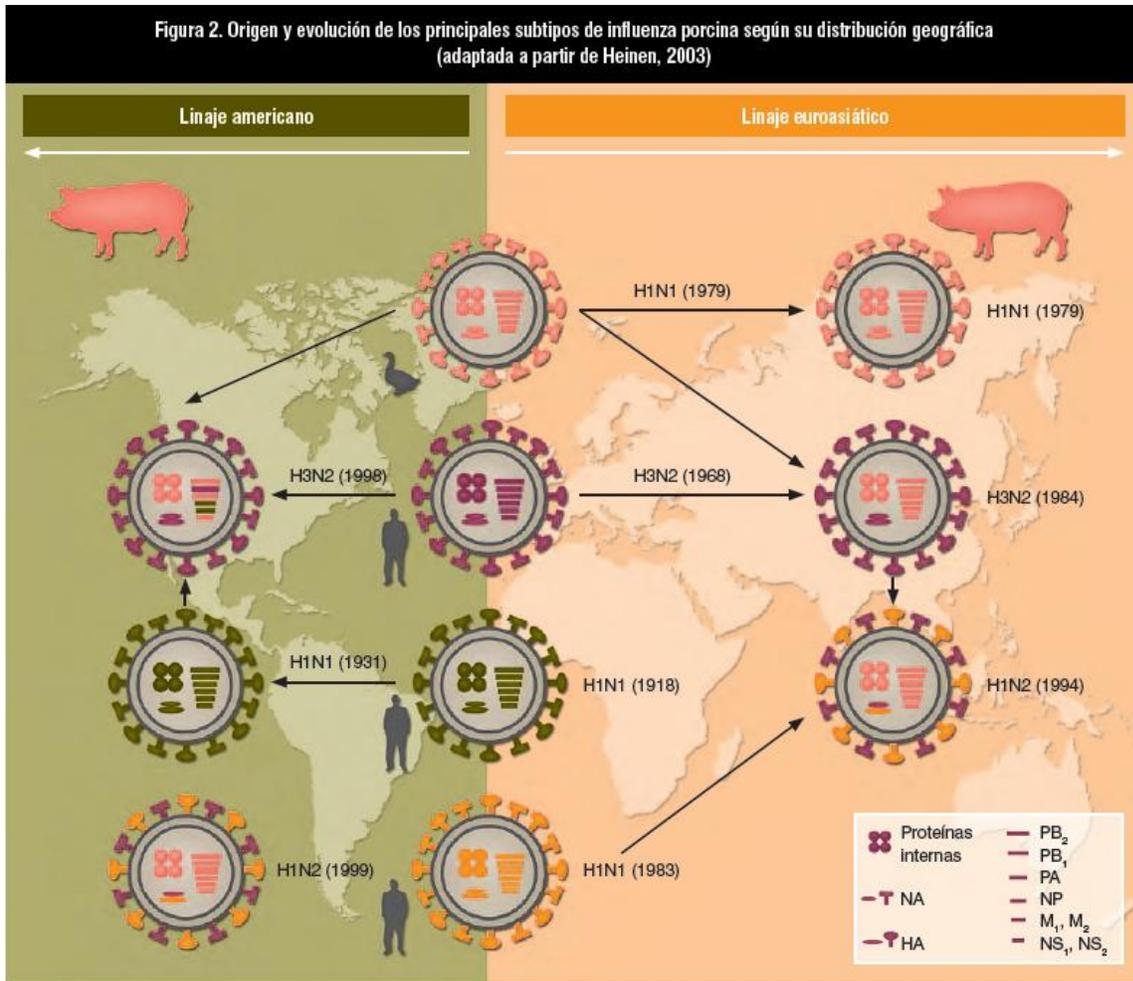
**Figura 17. Saltos Inter-especie<sup>8</sup>**

## 6.2. DISTRIBUCIÓN Y ORIGEN DE LOS SUBTIPOS DEL VIRUS DE LA INFLUENZA

Los subtipos H1N1, H1N2 y H3N2 de virus influenza son los más frecuentemente reportados en el porcino en todo el mundo. No obstante, los

orígenes y las características genéticas y antigénicas de estos virus difieren según el continente o región en el que se aislen, debido tanto al fenómeno de recombinación como al de la deriva genética. Estas diferencias son especialmente evidentes en el caso del subtipo H1N1: el virus presente en América (llamado H1N1 porcino “clásico”) se originó directamente del H1N1 causante de la “gripe española” del año 1918 (Shope, 1931), mientras que el H1N1 euroasiático tiene un origen aviar (H1N1 “tipo aviar”) y se aisló por primera vez a finales de los años 70 en Italia. Ambos virus presentan unas características genéticas y antigénicas diferentes.<sup>40</sup>

En el caso del subtipo H3N2, la cepa que circula actualmente en la cabaña porcina es un triple recombinante, caracterizado por contener los genes que codifican para la HA y la NA de origen humano, mientras que los genes pertenecientes a proteínas víricas internas son de origen aviar en la cepa europea y aviares y porcinos en el caso del subtipo norteamericano.<sup>25,40</sup> Finalmente, el subtipo H1N2, aislado en Europa en el año 1994, es un recombinante que contiene todos los genes del H3N2 porcino con la excepción del gen de la hemaglutinina, que proviene de un H1N1 de origen humano. No obstante, en algunos países se han detectado H1N2 con la hemaglutinina de origen aviar, como es el caso de Dinamarca y Francia. La *figura 2* representa esquemáticamente el origen y evolución de los principales subtipos de influenza porcina en función de su distribución geográfica.<sup>30,40</sup>



**Figura 18. Origen y distribución geográfica de los subtipos de Influenza<sup>27</sup>**

## VII. INFLUENZA A AVIAR

Los virus de la influenza aviar son extremadamente variables, altamente contagiosos, y están ampliamente distribuidos entre las aves, especialmente en las aves acuáticas y las aves limícolas silvestres. La mayoría de estos virus, que normalmente son transportados en forma asintomática por las aves silvestres, solo causan enfermedad leve en las aves de corral. Estos virus también denominan virus de influenza de baja patogenicidad (IABP). Otros, los virus de influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP), pueden destruir hasta un 90 o 100% de las parvadas de aves de corral.<sup>12,34</sup> Las epidemias de influenza aviar de alta patogenicidad se pueden propagar rápidamente, devastar la industria

avícola y originar graves restricciones comerciales. Algunos virus de influenza aviar también pueden infectar a los mamíferos, como también a los humanos. La gravedad de la influenza aviar zoonótica varia según el virus. Aunque muchas de las infecciones en humanos se limitan a conjuntivitis o enfermedades respiratorias leves, algunas cepas virales provocan enfermedades graves e incluso la muerte. Generalmente, los virus de la influenza aviar no se propagan eficazmente en los mamíferos y las infecciones se limitan a animales individuales o pequeños grupos. Sin embargo, algunos virus pueden adaptarse a una especie nueva y causar epidemias o pandemias.

Generalmente, los virus de la influenza no se propagan eficazmente en los mamíferos y las infecciones se limitan a animales individuales o pequeños grupos. Sin embargo, algunos virus pueden adaptarse a una especie nueva y causar epidemias.<sup>4,9,12</sup>

Con más frecuencia, las aves silvestres transmiten los virus de la IABP a las aves de corral, y luego estos virus mutan para transformarse en virus de IAAP mientras circulan entre las parvadas de aves de corral. Aunque los brotes de IAAP pueden ser devastadores, el virus se erradica exitosamente en la mayoría de los casos. Sin embargo, actualmente el mundo está experimentando un brote de influenza aviar de gran alcance para el cual no se prevé una erradicación completa e inmediata a nivel mundial.<sup>9,41</sup>

En 2003, los virus de la IAAP del subtipo H5N1 aparecieron en aves de corral de varios países en el sudeste de Asia. Aunque por momentos esta epidemia pareció estar bajo control, nunca se erradicó por completo. Los brotes continuaron arrasando y propagándose y, finalmente, los virus de linaje asiático H5N1 alcanzaron otras partes de Asia, Europa, África y el Medio Oriente. Las cepas responsables de esta epidemia parecen ser excepcionalmente virulentas. Se han encontrado en muchas especies de aves silvestres, lo cual es inusual y se han registrado numerosas muertes en estas

especies. Desde enero de 2010, estos virus también han sido responsables de aproximadamente 470 infecciones en humanos, generalmente como resultado del contacto directo con aves de corral; alrededor del 60% de estos casos fueron mortales. Los virus de linaje asiático H5N1 han causado enfermedades en otros mamíferos, como gatos domésticos, diversas especies de félidos, gatos de algalia, perros, mapaches. Algunas de estas infecciones fueron mortales. Además, estos virus se han detectado como zorros, hurones, roedores y conejos. Se teme que un virus de linaje asiático H5N1 pueda eventualmente adaptarse a los humanos, con lo cual se originaría una grave pandemia en humanos.<sup>9,26</sup>

Los virus de la IAAP normalmente causan enfermedades graves en las aves de corral, mientras que las infecciones de IABP son generalmente mucho más leves. Hasta el momento, solo los subtipos que contienen H5 o H7 han resultado altamente patogénicos; los subtipos que contenían otras hemaglutinina se han encontrado solamente en la forma de IABP. También existen virus H5 y H7 de IABP, y estas cepas pueden evolucionar a cepas de alta patogenicidad. Los virus de la IABP que se encuentran en las aves silvestres pueden dividirse en linajes de Eurasia y Norteamérica. Aunque los virus ocasionalmente se cruzan entre estas dos regiones geográficas, esto resulta poco frecuente. Cuando su subtipo se ha establecido y ha circulado por un tiempo, pueden ocurrir numerosas variantes en la población. Por ejemplo, entre las aves de corral, actualmente se encuentran múltiples genotipos y una variedad de clases de virus H5N1 de linaje asiático.

## **VIII. DIAGNÓSTICO**

### **8.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Se ha establecido como definición de caso de Influenza a todo aquel que presente de manera súbita fiebre mayor de 38 °C, acompañada de al menos uno de los siguientes signos síntomas: tos, dolor de garganta o rinorrea.

### **8.2. TOMA DE MUESTRA**

La muestra adecuada para el diagnóstico es la obtenida a través del hisopado nasal y faríngeo, también puede hacerse aspirado nasofaríngeo o lavado bronquiolo alveolar o aspirado traqueal (2.3, 9). Lo más importante es obtener células, que es donde se encuentra el virus, no secreciones. El transporte de la muestra se hace manteniendo una cadena de frío (2 a 8 °C), sin congelar.<sup>20,34,36</sup>

### **8.3. PRUEBAS RECOMENDADAS DE LABORATORIO**

#### **8.3.1. Cultivo de virus**

El aislamiento del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl es diagnóstico de infección. Los resultados se pueden obtener entre 7 a 10 días por lo que no es útil para el manejo clínico. Un cultivo negativo no excluye infección por el nuevo virus. Para el diagnóstico del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl se realiza el cultivo y secuenciación del genoma.<sup>5,36</sup>

#### **8.3.2. RT-PCR en tiempo real**

Está recomendada para la confirmación del nuevo virus de influenza A (H1N1)swl . La prueba de RT-PCR puede ser positiva para influenza A pero negativa para los subtipos estacionales H1 y H3. En ese caso se debe confirmar la presencia del nuevo virus de influenza A H1N1swl con un RTPCR específica.

Se utilizó el protocolo del CDC para Influenza A swine H1N1 que incluye un panel de cuatro juegos de cebadores y sondas de hidrólisis doblemente marcadas que permite la detección y caracterización del virus de influenza porcina en muestras respiratorias. El set de cebadores y sondas de influenza A está diseñado para la detección de virus de influenza A universal. El de swine-influenza A está diseñado para detectar específicamente los virus de influenza A porcina. El de swine H1 está diseñado para detectar H1 porcina. El set de cebadores y sondas de RNAsa P amplifica el gen que codifica para esta enzima que actúa como control interno, cuya positividad asegura la correcta extracción y la ausencia de inhibidores en la muestra. La extracción de ARN de todas las muestras se realizó con columnas Qiaamp viral RNA y la amplificación en un equipo IQ5 (BIO RAD).<sup>7</sup> El tiempo aproximado para tener el resultado es de 24 hs, pero el protocolo de la OMS indica repetir las determinaciones negativas a fin de confirmar el diagnóstico por lo que se requiere un tiempo adicional.<sup>5,7,36</sup>

### **8.3.3. Inmunofluorescencia (IFD o IFI)**

Puede distinguir entre influenza A y B. Un paciente con un test positivo para influenza A por este método cumple con el criterio de caso sospechoso. Sin embargo no es posible diferenciarlo del estacional. La inmunofluorescencia depende de la calidad de la muestra clínica, de la experiencia del operador, y tiene una sensibilidad y especificidad desconocida para detectar el nuevo virus. Por consiguiente, un resultado negativo puede ser un falso negativo y no debe ser asumido como diagnóstico final para el nuevo virus. El resultado se puede obtener en el mismo día de la toma de muestra.<sup>5,7,30</sup>

### 8.3.4. Método rápido para detección de influenza

Algunas pruebas rápidas disponibles pueden diferenciar entre influenza A y B. Un paciente con un test rápido positivo para influenza A (cromatografía) cumple con el criterio de caso sospechoso para el nuevo virus de influenza A H1N1swl, sin embargo no es posible diferenciarlo del estacional. Esta prueba tiene una desconocida sensibilidad y especificidad para detectar el nuevo virus de influenza A (H1N1)swl, y tiene una sensibilidad subóptima para detectar el estacional. Por consiguiente, un test rápido negativo puede ser un falso negativo y no se puede asumir como diagnóstico final para el nuevo virus, lo que sería de limitada utilidad.<sup>5,7,35</sup>

## IX. SIGNOLOGIA

Otras complicaciones clínicamente importantes son las exacerbaciones de procesos pulmonares crónicos como el asma o la bronquitis crónica y de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>29</sup>

### Influenza grave o complicada

- Presentación clínica (dificultad respiratoria, disnea, taquipnea e hipoxia) con o sin signos radiológicos de enfermedad del tracto respiratorio inferior, compromiso en el sistema nervioso central (encefalopatía), deshidratación grave o complicaciones secundarias, falla, renal, falla orgánica, múltiple y choque séptico. Otras complicaciones pueden incluir alteraciones musculo esquelética (rabdomiolisis) y carditis miocarditis).
- Exacerbación de enfermedades crónicas, incluyendo asma, EPOC, falla renal o hepática, *Diabetes mellitus* u otras condiciones cardiovasculares.
- Con otra condición o presentación clínica que requiere atención hospitalaria y manejo medico inmediato.
- Cualquier dato clínico de alarma (progresión de la enfermedad).<sup>22,29</sup>

## Influenza con síntomas y signos de alarma

Pacientes que presentan influenza no complicada que puede progresar a enfermedad más grave, la progresión puede ser rápida. Los datos clínicos que indican progresión de la enfermedad y requieren revisión y tratamiento urgente son los siguientes:

- Signos y síntomas sugestión de hipoxia o insuficiencia cardiorespiratoria.
- Falta de alimento (en actividad o reposo), dificultad para respirar, cianosis, esputo sanguinolento o de color, dolor de pecho, hipotensión. En niños: respiran rápido o dificultosa hipoxia, por oximetría de pulso.<sup>8,14,30</sup>
- Síntomas y signos que sugieren complicaciones del sistema Nervioso Central
- Alteración estado mental, perdido del estado de alerta, somnolencia o dificultad para despertarse, crisis convulsiva recurrente o persistentes, confusión, debilidad o parálisis.<sup>14,29,30</sup>
- Evidencia de replicación viral persistente o de infección bacteriana agregada.
- Basado en las pruebas de laboratorio o signos clínicos (por ejemplo, fiebre alta y persistente y otros síntomas de más de 3 días de evolución)<sup>29</sup>
- Deshidratación grave
- Disminución de la actividad, mareos, disminución de la diuresis, letargo.<sup>8,14,29,30</sup>

**Cuadro 4. Sintomatología de individuos con Influenza A H1N1<sup>29</sup>**

Síntomas	Catarro común	Influenza
Fiebre	Es poco frecuente en adolescentes y adultos; en los niños puede llegar hasta 38-39 C°	Generalmente llega a 39 C°, pero puede elevarse hasta los 40 C°, dura de tres a cuatro días
Dolor de cabeza	Es raro que se presente	Se presenta en forma brusca y es muy intenso
Dolores musculares	Leves a moderados	Generalmente son muy intensos
Cansancio y debilidad	Leves a moderados	A menudo son intensos y pueden durar dos o tres semanas
Postración	Nunca	Es de inicio brusco y muy intensa
Congestión nasal	Es frecuente	Algunas veces aparece
Estornudos	Frecuentes	Algunas veces aparece
Ardor y/o dolor de garganta	A menudo	Algunas veces
Tos	Tos leve a moderada	Se presenta casi siempre y puede ser muy intensa

**Cuadro 5. Características clínicas de casos fatales (México) y otros pacientes con influenza A H1N1<sup>17</sup>**

	Casos fatales de México	Estados Unidos (n=642)	Canadá (n=173) Ontario (n=119)	Hospitalizados California (n=30)	Reino Unido (n=57)
Edad	Mediana 31 (rango 0 - 75)	60% < 18 años	Mediana 22 - 24 (rango 1 - 61)	Mediana 27,5 (rango 27 - 87)	58% 10 - 29
Comorbilidades	46%	41% de 22 hospitalizados	7% (54)	64%	0
Hospitalizados	100%	36 (9%) de 339	6 (3%) de 173	100%	1 (2%)
Fiebre	93%	94%	87%	97%	94%
Tos	87%	92%	87%	77%	NA-ND
Dolor de garganta	NA-ND	66%	48%	33%	82%
Rinorrea	NA-ND	NA-ND	27%	30%	NA-ND
Disnea	80%	NA-ND	14%	43%	NA-ND
Expectoración	60%	NA-ND	16%	NA-ND	NA-ND
Malestar general	56%	NA-ND	35%	7%	80%
Mialgia	NA-ND	NA-ND	35%	33%	NA-ND
Artralgia	NA-ND	NA-ND	13%	NA-ND	56%
Cefalea	NA-ND	NA-ND	38%	17%	81%
Diarrea	5%	25%	23%	10%	28%
Vómitos	NA-ND	25%	15%	46%	NA-ND
Oseltamivir	19 (42)	14 (74%) hospitalizados	6 de 54	50%	98%
Letalidad	100%	2 (0,3%)	0%	0%	0%

## **X. CONTROL**

### **10.1. MEDIDAS RECOMENDADAS ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE UNA PANDEMIA**

Las medidas recomendadas, que deben llevar a cabo la OMS y las autoridades nacionales, se presentan agrupadas en fases 1 a 3, fase 4, fases 5 y 6, período posterior al punto máximo y período post-pandémico. Estas medidas organizan en cinco componentes básicos los preparativos y la respuesta:

1. La planificación y la coordinación;
2. La vigilancia y la evaluación de la situación;
3. La reducción de la diseminación de la enfermedad;
4. La continuidad de la atención de la salud; y
5. Las comunicaciones.

Las medidas adoptadas durante las fases 1 a 3 están encaminadas a fortalecer las capacidades de preparación y respuesta contra una pandemia a nivel mundial, regional, nacional y subnacional. El fin último de las medidas tomadas durante la fase 4 es la contención del nuevo virus dentro de una zona limitada o el retraso de su diseminación.

En caso que las medidas sean exitosas, se ganaría un tiempo valioso para poner en práctica intervenciones tales como el uso de las vacunas. Durante las fases 5 y 6, las medidas dejan de ser de preparación y pasan a ser medidas de respuesta a nivel mundial, con el objeto de reducir el efecto de la pandemia. Las medidas adoptadas durante el período posterior al punto máximo se centran en el manejo de las repercusiones sociales y sanitarias de la pandemia y la preparación contra una o varias posibles olas pandémicas futuras. El objetivo durante el período post-pandémico es el restablecimiento de la normalidad en las funciones sociales y sanitarias, considerando al mismo tiempo los efectos a largo plazo de la pandemia sobre la salud y la sociedad.<sup>27</sup>

**Cuadro 6. Descripción de las fases de una pandemia<sup>8</sup>**

DESCRIPCIÓN	
FASE 1	<i>No se ha notificado que un virus de la influenza que circula entre los animales cause infección en los seres humanos</i>
FASE 2	<i>Se ha confirmado que un virus de la influenza que circula entre los animales domésticos o silvestres ha causado infección en seres humanos y, por lo tanto, se considera una amenaza específica de potencial pandémico</i>
FASE 3	<i>Un virus de influenza animal o un virus reasociado humano-animal ha causado brotes esporádicos o pequeños conglomerados de enfermedad en personas, pero aún no hay una transmisión de persona a persona lo suficientemente sostenida para causar brotes comunitarios</i>
FASE 4	<i>La transmisión de persona a persona de un virus de influenza animal o de un virus reasociado humano-animal capaz de producir brotes comunitarios sostenidos ha sido confirmada.</i>
FASE 5	<i>El mismo virus identificado ha causado brotes comunitarios sostenidos en dos o más países de una región de la OMS.</i>
FASE 6	<i>Además de los criterios de la fase 5, el mismo virus ha causado brotes comunitarios sostenidos por lo menos en otro país de otra región de la OMS.</i>
PERÍODO POSTERIOR AL DE MÁXIMA ACTIVIDAD	<i>Los niveles de influenza pandémica en la mayoría de los países con un sistema de vigilancia apropiado han disminuido por debajo del nivel máximo</i>
POSIBLE NUEVA OLA	<i>Aumenta de nuevo el nivel de la actividad de la influenza pandémica en la mayoría de los países con un sistema de vigilancia apropiado.</i>
PERÍODO POST-PANDÉMICO	<i>Los niveles de actividad de la influenza pandémica han regresado a los niveles observados para la influenza estacional en la mayoría de los países con un sistema de vigilancia apropiado.</i>

## **XI. TRATAMEINTO**

### **11.1. HISTORIA DE LAS VACUNAS ANTI-INFLUENZA**

El desarrollo significativo de las vacunas anti-influenza se lleva a cabo entre los años 30 y 40. La evolución de las vacunas vivas y muertas contra los virus de influenza en el hombre se convirtió en una realidad cuando se aisló al virus por primera vez en el año de 1933. Esto abrió la posibilidad para la producción de una vacuna contra la enfermedad, demostrando la multiplicación del virus en embrión de pollo y la inducción de anticuerpos neutralizantes, después de una inyección subcutánea en humanos, que desarrollaron un poco máximo de anticuerpos a las dos semanas, persistiendo

por 6 meses o más. En 1945 quedó registrada la primera vacuna efectiva contra la influenza.<sup>31</sup>

Durante una reunión realizada en Ginebra Suiza la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre el hecho de que el mundo estaría “mal preparado” para afrontar una epidemia de gripe virulenta y de gran amplitud. Expertos de más de 40 países recomendaron a los gobiernos que favorezcan los stocks internacionales de fármacos antivirales, aunque sean caros y que extiendan la utilización de las vacunas antigripales cada año. La urgencia de estas medidas se estimaron con lo ocurrido con el virus de la gripe aviar, que ha provocado 23 muertos en Asia<sup>6</sup>

### **11.2. INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA, OSELTAMIVIR Y ZANAMIVIR**

Actualmente existen 2 grupos de antivirales que se usan en el caso de la infección por influenza y son: las inhibidores de neuraminidasa como el Oseltamivir y Zanamivir y los adamantos como la amantadina y la rimantadina, siendo el virus de la nueva influenza A H1N1, resistente a estas últimas, pero susceptible a inhibidores de neuroaminidasa-oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza) pero resistente a los inhibidores de canales de iones M2 (amantadina, rimantadina). Un detalle interesante es que durante el año 2008 a 2009 la influenza estacional del tipo H1N1 que circuló por EEUU era resistente a Oseltamivir. Los medicamentos antivirales trabajan mejor si se inician dentro de los dos primeros días de presentarse las molestias.<sup>5,28</sup>

La OMS recomienda la administración de Oseltamivir o zanamivir, pero por ser el último por vía inhalatoria se tiene dificultades para su uso masivo. La efectividad del uso de antivirales está en plena evaluación en la presente pandemia, así también se ha tenido que modificar la restricciones en cuanto al grupo etario dado que FDA indica su uso en niños menores de 1 año, y quimioprofilaxis en niños mayores de 3 meses. La OMS y el MINSA han

elaborado guías específicas para el manejo de los casos, que varían según la gravedad. Los contactos de la influenza humana deben recibir también quimioprofilaxis con antivirales, los que tienen demostrado una eficacia entre 70 a 90%. Para un adulto normal se recomienda el uso de oseltamivir, una tableta vía oral 75 mg cada día por siete a 10 días.<sup>28</sup>

El tratamiento con oseltamivir debe comenzarse dentro de las 48 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales, ya que no hay evidencia que avale la eficacia del oseltamivir en tratamientos comenzados luego de este periodo. De modo de oseltamivir no es considerado un sustituto de la vacuna antigripal anual. El oseltamivir se absorbe rápidamente en el tubo digestivo después de una administración oral y es ampliamente metabolizado en el hígado, obteniéndose la forma activa, el carboxilato de oseltamivir. Al menos el 75% de las dosis alcanzan la circulación sistémica como carboxilato. El oseltamivir tiene una semivida plasmática de 1 a 3 horas. El carboxilato no se metaboliza más y se elimina principalmente por la orina.<sup>2,6,10</sup>

El Zanamivir está aprobado para el tratamiento y profilaxis de niños mayor de 7 años y mayores de 5 años de edad respectivamente con medicación para inhalar, dado el riesgo de la influenza en los niños pequeños y frente a la aparición de este nuevo virus, el ANMAT recomienda que los niños menores de 1 año sean tratados bajo estricta supervisión médica y los menores de 3 meses deben ser hospitalizados.<sup>5,25</sup>

Zanamivir es un antiviral inhibidor de la neuraminidasa, administración oral inhalatoria, que se emplea en el tratamiento de la gripe. El 1999 la FDA (Food and Drug Administration), aprobó el zanamivir para el tratamiento de infecciones sin complicaciones debido al virus de la influenza A o B. Hasta el momento el zanamivir no tiene aprobación por la FDA para la prevención de la gripe. En contraposición a amantadina y rimantadina que poseen solamente actividad frente a influenza A, zanamivir tiene actividad contra influenza A y B.

el tratamiento con zanamivir debe iniciarse dentro de las 48 posteriores al comienzo de los síntomas gripales. La seguridad y eficiencia de zanamivir en niños menores de 7 años no ha sido establecido.<sup>6,17</sup>

### **11.3. EFECTOS ADVERSOS DEL OSELTAMIVIR**

Los efectos adversos del oseltamivir que se han descrito con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, bronquitis, insomnio y vértigo. También pueden producirse diarrea, cefalea, tos y fatiga, pero muchos casos adversos son difíciles de distinguir de los síntomas gripales. Otros efectos adversos que pueden manifestarse con menor frecuencia son angina inestable, anemia, colitis pseudomembranosa, neumonía, pirexia y absceso peritonsilar.

En niños se informó otitis media en 8.7% de los pacientes y síntomas de asma en el 3.5% en ambos casos ocurrieron respuestas similares con placebo. Otros efectos adversos en el 1-3% en los pacientes pediátricos en ensayos clínicos incluyen, náuseas, epistaxis, neumonías, conjuntivitis, dermatitis, linfadenopatía, y problemas inespecíficos en el oído. Todos estos efectos tuvieron lugar en un porcentaje mayor o equivalente en el grupo de niños que recibió el placebo.<sup>6,17</sup>

Hay tres teorías para La emergencia de los virus pandémicos:

- 1.- Reordenamiento genético, el cual ocurre entre virus humanos o entre humanos y animales.
- 2.- Transferencia directa de virus entre animales y humanos.
- 3.- Re-emergencia de virus de reservorios conocidos o insospechados dado el peligro que representa la aparición de una nueva cepa del virus de influenza por cualquiera de los mecanismos anteriores, cada día cobra más importancia la prevención con el uso de antivirales y vacunas.

Normalmente, las epidemias de influenza tienen pico en su actividad entre los meses de Diciembre y marzo en el hemisferio Norte y durante los meses de junio y septiembre en el hemisferio Sur. Para asegurar la producción de la vacuna y que esté lista para su uso antes de estación invernal, la OMS realiza una reunión de expertos para la seleccionar las cepas vacunales para el hemisferio Norte en el mes de Febrero y para el hemisferio Sur en el mes de septiembre cada año.

El tiempo desde la identificación de nueva cepa del virus hasta comenzar con la producción de la vacuna oscila de 2 a 3 meses, y los primeros lotes de producción están disponibles entre 4 y 5 meses después de la inoculación de los huevos embrionados.

Entonces , frente a la amenaza pandémica, tendrán que pasar al menos 8 meses antes de que la nueva vacuna esté disponible para ser distribuida desde sus productores. Sin embargo, en una situación pandémica, es probable que deba prepararse una vacuna monovalente, siendo de gran importancia la reducción del tiempo para desarrollar los virus semilla, ya que las otras actividades deben esperar, por el cumplimiento de estas fases obligatoriamente. En resumen, el proceso total desde la identificación de una nueva cepa hasta la primera posibilidad de disponer de vacuna, toma no menos de ocho meses.<sup>19,21,31</sup>

#### **11.4. INFLUENZA ESTACIONAL**

Frente a la influenza estacional la principal medida es la vacunación cada año, las vacunas son actualizadas para las cepas de virus de influenza que hasta la fecha han sido conocidas. Cada país ha tomado diferentes medidas para implementar, la vacunación para la influenza estacional algunos países recomiendan la vacunación para toda la población, otros vacunan a los considerados grupos de riesgo o grupos de mayor vulnerabilidad como los menores de 2 años y los ancianos. En nuestro país en el presente año 2009 se ha iniciado la vacunación gratuita para la influenza estacional considerando a los niños menores de 1 año, a los mayores de 60 años, a los trabajadores de salud y a la población de riesgo. La vacuna anti-influenza es una vacuna trivalente compuesta por tres virus inactivados, fraccionados y desprovistos de lípidos, lo que la hace una vacuna de buena calidad inmunógena y muy pocos efectos secundarios a su administración. La composición recomendada por la OMS para la vacuna del hemisferio sur de este año es con 3 cepas de influenza. Esta vacuna es recomendada para ser usada en la estación 2009, esta vacuna debe contener las siguientes cepas:

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1) –virus similares,
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2) –virus similares,
- B/Florida/4/2006 – virus similares.<sup>23,39,42</sup>

## **XII. SITUACIÓN ACTUAL**

La OMS ha identificado y preparado cepas del virus de la influenza A H1N1 candidatas para la elaboración de una vacuna a través de los procesos aprobados que son en huevos embrionados y en líneas celulares. Estas cepas han sido enviadas a los centros colaboradores de la OMS para que inicien el proceso de preparación de cepas candidatas para el desarrollo de una nueva vacuna contra el virus de la influenza A H1N1. Una vez que estas cepas estén desarrolladas serán distribuidas a los distintos productores de vacunas que si lo requieran. Una vez que la cepa pandémica se haya identificado, se estima que en un lapso de cinco a seis meses se dispondrá de una nueva vacuna que contenga esta cepa. Se estima que se podrían producir entre 1.000 a 2.000 millones de dosis anuales, se debe destacar que en la actualidad, el 90% de las plantas productoras de vacunas se encuentran localizadas en Estados Unidos y Europa.<sup>5</sup>

### **XIII LITERATURA CITADA**

**1.** Acuña, G. La Influenza: Historia y Amenaza, [En línea], 1ed, Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2004, [Citado 12/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.upch.edu.pe/tropicales/capacita/INFLUENZA/historia.pdf>

**2.** Álvarez-Fleites, M. y Rodríguez-Buenfil, J.C. Perfil, Serológico del Virus de la Influenza porcina, *Mycoplasma, Hyopneumoniae y Actinobacillus Pleuropneumoniae*, en granjas de Yucatán, México. [En línea], 1ed, Yucatán, México, Universidad Autónoma de Yucatán, 2004, [Citado 17/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.ejournal.unam.mx/rvm/vol35-04/RVM35402.pdf>

**3.** Ayora-Talavera, G. Influenza Historia de una Enfermedad. [En línea], 1ed, Yucatán México, Centro de Investigación Regional Dr. Hideyo Noguchi, 1999, [Citado 19/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-1999/bio991g.pdf>

**4.** Adriego, B. Influenza Porcina, [En línea], 1ed. Aragón, ISSSTE, 2008,2009, [Citado 14/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://sinais.salud.gob.mx/descargas/pdf/influenza/influenza\\_porcina\\_drtena.pdf](http://sinais.salud.gob.mx/descargas/pdf/influenza/influenza_porcina_drtena.pdf)

**5.** Bogdanouich, E. Documento sobre Infección por virus de Influenza A (H1N1) SW1, [En línea],(S.L). Argentina, Sociedad Argentina de pediatría (SAP), 2009, [Citado 05/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.odon.uba.ar/uacad/Pagina%20Microbiologia/Epidemiologia/Documento GRIPEA 5 7 09%5B1%5D.pdf](http://www.odon.uba.ar/uacad/Pagina%20Microbiologia/Epidemiologia/Documento%20GRIPEA%205%207%2009%205B1%205D.pdf)

**6.** Caffarati. M. Oseltamivir y Zanamivir Nuevos Antivirales para el Tratamiento de la Gripe, [En línea], 1de, Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de ciencias químicas, 2004, [Citado 06/11/20102], Formato PDF, Disponible, en:

<http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/boletin%20oseltamivir%20y%20zanamivir%202004.pdf>

- 7.** Camus, A. Epidemia de Influenza A (H1N1) en la Argentina Experiencia del Hospital del Hospital Nacional, [En línea], (S.L), Buenos Aires, ISSN, 2009, [Citado 05/11/2012], Formato PDF, Disponible en:  
<http://www.intramed.net/userfiles/file/EPIDEMIA%20INFLUENZA%20HTAL%20POSADAS.pdf>
- 8.** Cepal. Evaluación Preliminar del impacto en México de la Influenza AH1N1, [En línea], 1ed, México, Organización Panamericana de la Salud, 2010, [Citado 10/11/2012], Formato PDF, Disponible en:  
<http://preparativosyrespuesta.cridlac.org/XML/spa/doc18305/doc18305-contenido.pdf>
- 9.** College of Veterinary Medicine Iowa state University, Influenza aviar de alta patogenicidad, [En línea], 1ed, Iowa, the center for food security y Public Health, 2010, [Citado 13/11/2012], Formato PDF, Disponible en:  
[http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/influenza\\_aviar\\_de\\_alta\\_patogenicidad.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/influenza_aviar_de_alta_patogenicidad.pdf)
- 10.** Conté, E. Información para los Profesionales de la salud: Aspectos generales y de seguridad del antiviral oseltamivir en la profilaxis y tratamiento de la Influenza A H1N1, [En línea], (S.L.), Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, 2009, [Citado 06/11/2012], Formato PDF. Disponible en:  
[http://www.minsa.gob.pa/minsa/tl\\_files/documents/informacion\\_salud/farmacias\\_drogas/alertas\\_comunicados/nota%20informativa%20sobre%20Oseltamivir.pdf](http://www.minsa.gob.pa/minsa/tl_files/documents/informacion_salud/farmacias_drogas/alertas_comunicados/nota%20informativa%20sobre%20Oseltamivir.pdf)
- 11.** Department of labor, Guidance on Preparing work places for an Influenza pandemic, [En línea], 1ed, United state of America, osha, 2009, [Citado 15/11/2012], Formato PDF, Disponible en:  
[http://www.osha.gov/Publications/influenza\\_pandemic.html](http://www.osha.gov/Publications/influenza_pandemic.html)
- 12.** Department of state health services, La Influenza aviar (gripe aviar), [En línea], 1ed, Texas, (S.L.).2006, [Citado 10/11/2012], Formato PFD, Disponible en: <http://articulos.sld.cu/influenzaporcina/archives/1546>
- 13.** Barona, F. Influenza, [En línea], 1 ed, (SL), (SL), 2000, [Citado 15/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/pdf/Influenza.pdf>

**14.** Ochoa, J. Gripe Porcina (Influenza Porcina), [En línea], (S.L), Buenos Aires, Fundación Femeba, 2009, [Citado 10/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.femeba.org.ar/fundacion/documentos/0000000116.pdf>

**15.** Dabanch, J. Guía Clínica para el Diagnóstico y Manejo Clínico de casos de Influenza,[En línea],1, Chile, Ministerio de Salud República de Chile, 2011, [Citado 05/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/a328e83e1ca0490ae04001011f017227.pdf>

**16.** Luchasinger, V. Características del virus Influenza y Diagnostico de laboratorio, [En línea], 1ed, Chile, Universidad de Chile, (S.L.), [Citado 10/11/2012], Formato PDF, Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/pdf/200941/CaracteristicasVirus.pdf>

**17.** Predari, S.C. Nueva Gripe A (H1N1),[En línea,]1 ed., Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires, 2009, [Citado 12/11/2012], Formato PDF, Disponible en: [http://www.fmed.uba.ar/depto/microbiologia/gripe\\_a.pdf](http://www.fmed.uba.ar/depto/microbiologia/gripe_a.pdf)

**18.** Raffo, L. Epidemia de Influenza A (H1N1), EN LA ARGENTINA, [En línea], 1ed., Buenos Aires, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, 2009, [Citado 19/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n4/v69n4a01.pdf>

**19.** Gonzales-Arias, F. y Toco-Merlo, J. Influenza A H1N1en el embarazo, [En línea],1ed, Venezuela, Organización mundial de la salud, (S.L.), [Citado 13/11(2012)], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.nietoeditores.com.mx/download/gineco/2010/FEBRERO/Femego%202.9%20INFLUENZA.pdf>

**20.** Secretaria de Estado de Salud Publica y Asistencia Social (SESPAS), Guía para el diagnóstico y Tratamiento de la Influenza A H1N1, [En línea], 1ed, Santo Domingo y Omega,2009, [Citado 05/11/2012], Formato en PDF, Disponible en: <http://www.salud.gob.do/influenza/guia.pdf>

**21.** Espinoza, M. Avian Influenza, [En línea],1ed.,(S.L.), The Ohio state University,2006, [Citado 10/11/2012],Formato PDF, Disponible en:

<http://ohioline.osu.edu/avi-fact/pdf/0001.pdf>

**22.** García-Sastre, A. La Gripe Aviaria ¿Una nueva Amenaza Pandemia? [En línea], 1 ed, Madrid, CSIC, 2006, [Citado 05/11/2012], Formato PDF, Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/iga26651.pdf>

**23.** Centro Nacional de Información de Ciencias Medicas, Monografía Sobre Influenza A (H1N1), [En línea], 1 ed, Republica de Cuba, Ministerio de Salud Publica, 2009, [Citado 14/11/2012], Formato PDF, Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/monografia\\_con\\_actualizacion\\_15\\_de\\_mayo.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/monografia_con_actualizacion_15_de_mayo.pdf)

**24.** Kuri-Moral, P. y Betancourt- Cravioto, M. Pandemia de influenza: la respuesta de México, [En línea], 1 ed., México DF, Dirección General de Epidemiología, secretaria de salud, 2006, [Citado 18/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://bvs.insp.mx/rsp/files/File/2006/48\\_1%20pandemia.pdf](http://bvs.insp.mx/rsp/files/File/2006/48_1%20pandemia.pdf)

**25.** Secretaria de salud otoño- invierno2009, Monografía Guia de manejo de Influenza H1N1, [En línea], 2ed, México, Secretaria de Salud, 2010, [Citado 05/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no53-2/RFM053000204.pdf>

**26.** Karam-Toumeh, D. Prevención, Diagnostico y Tratamiento de la Influenza A H1N1,[En línea], 1ed, México, DF, Copyright IMMSS,2009,[Citado 05/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.smmemx.org/Influenza/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt\\_I\\_MSS.pdf](http://www.smmemx.org/Influenza/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt_I_MSS.pdf)

**27.** Organización Mundial de la Salud, Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, [En línea], 1ed, Ginebra Suiza, (S.L), 2009, [Citado 15/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.who.int/csr/swine\\_flu/Preparacion\\_Pand\\_ESP.pdf](http://www.who.int/csr/swine_flu/Preparacion_Pand_ESP.pdf)

**28.** Osoro-Plange, F. y Gómez-Benavides, J. Un Nuevo Virus A H1N1, Una Nueva Pandemia: Influenza un Riesgo Permanente para una Humanidad Globalizada, [En línea], 1ed, (S.L), (S.L), 2009, [Citado 19/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/acta\\_medica/2009\\_n2/a08vol26n2.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/acta_medica/2009_n2/a08vol26n2.pdf)

**29.** Paredes-Carlos, F. Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de la Influenza, [En línea], 1ed, México DF, Hospital Infantil de México, 2006, [Citado 10/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cimel/v11\\_n1/pdf/a09.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cimel/v11_n1/pdf/a09.pdf)

**30.** Piñeyro, P.E y Cappuccio J.A. Prevalencia Serológica del Virus de Influenza en Argentina en Cerdos de Engorde Mediante las Pruebas de Elisa e Inhibición de la Hemaglutinación, [En línea], (S.L), La Plata Argentina, Instituto Carlos Malbran, 2006, [Citado 19/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.produccion-animal.com.ar/produccion\\_porcina/00-v-congreso\\_prod\\_porcina/69-287pineyro.pdf](http://www.produccion-animal.com.ar/produccion_porcina/00-v-congreso_prod_porcina/69-287pineyro.pdf)

**31.** Ramos-Piñon, A. y Oropesa-Fernandez, S. Influenza y Vacunación, [En línea], 1ed, La Habana Cuba, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, 2008, [Citado 16/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb051615.pdf>

**32.** Red de Sociedad Científicas Medicas Venezolanas, Fiebre Porcina para la Comunidad, [En línea], 1ed, Venezuela, (S.L), 2009, [Citado 19/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.slideshare.net/Alhejandro/fiebre-porcina>

**33.** Mateo, S. Virus Respiratorios, [En línea], 1ed, (S.L), (S.L), 2000, [Citado 20/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Virusrespiratorios.pdf>

**34.** Secretaria de salud, Guía de Manejo Clínico de Influenza A (H1N1), [En línea], 1, México, ISSSTE-IMMSS, 2009, [Citado 055/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://cvsp.cucs.udg.mx/uqi/documentos/Gu%C3%ADa-InfluenzaA\(H1N1\).pdf](http://cvsp.cucs.udg.mx/uqi/documentos/Gu%C3%ADa-InfluenzaA(H1N1).pdf)

**35.** Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, Comunicación para profesionales sanitarios sobre la nueva: concentración e instrucciones de

dosificación de Tamiflu (oseltamivir) polvo para suspensión oral; [En línea], (S.L), (S.L), Roche, 2012, [Citado 06/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.semg.es/doc/documentos\\_SEMG/comunicacion\\_tamiflu.pdf](http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/comunicacion_tamiflu.pdf)

**36.** Soria-Jaime-Solari, L. Guía para el manejo de pacientes con la nueva influenza A (H1N1), [En línea], 1ed, Perú, 2009, [Citado 15/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n3/a14v26n3.pdf>

**37.** The Bird Flu Manual, Good Home Treatment of Influenza, [En línea], 1ed, USA, Copyright, 2006, [Citado 12/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.getpandemicready.org/Portals/5//downloads/flu\\_manual.pdf](http://www.getpandemicready.org/Portals/5//downloads/flu_manual.pdf)

**38.** U.S. Fish & Wildlife Service, Avian Influenza Be on the Lookout, [En línea], 1ed, USA, Departament of the Interior, 2008, [Citado 18/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.dec.ny.gov/docs/wildlife\\_pdf/birdflu08.pdf](http://www.dec.ny.gov/docs/wildlife_pdf/birdflu08.pdf)

**39.** Universidad de Guadalajara, Influenza Humana A H1N1, [En línea], 1ed, Guadalajara México, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, (S.L), [Citado 20/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

[http://www.cucs.udg.mx/observatorio/files/File/Influenza\\_humana3.pdf](http://www.cucs.udg.mx/observatorio/files/File/Influenza_humana3.pdf)

**40.** Vega-Barrientos, R.S. y Reyes-Terán, G. El Virus de la Influenza, [En línea], 1ed, México DF, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 2007, [Citado 15/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2007/nts071c.pdf>

**41.** Weekly Epidemiological, Avian Influenza Frequently Asked Questions, [En línea], 1ed, (S.L), Organización Panamericana de Salud, 2005, [Citado 19/11/2012], Formato PDF, Disponible en:

<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/VP/vir-flu-wer-faqs-80-44.pdf>

**42.** [http://www.micromadrid.org/pdf/tomo1\\_tema42.pdf](http://www.micromadrid.org/pdf/tomo1_tema42.pdf)

**43.**

<http://www.uv.mx/veracruz/cess/enlaces/documents/LaInfluenza1a.Parte.pdf>