



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS DE LA INFLUENZA A.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MIGUEL ÁNGEL CERDA TIRADO.

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA.

ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO.

MÉXICO, D.F.

2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi Dios y mi señor Jesucristo.

El creador y mi guía en esta vida, él es quien nos da todo, él quiere que en nuestra vida haya prosperidad y abundancia, solo por él es que estoy aquí.

A mi esposa e hijo.

Con todo mi amor por quienes lucharé para salir adelante a través de la carrera que me regaló y me permitió terminar mi señor, los amo.

A mis padres.

No sabe lo agradecido que estoy con mi Dios por haberme dado estos padres tan maravillosos, gracias por haberme dado la vida, por cuidarme, y sobre todo por haberme aguantado tantas cosas, y sin embargo su apoyo no tiene fin.

A mis Hermanos.

Mis compañero de juegos en la niñez, y otro apoyo incondicional que tengo en la vida los quiero mucho, espero nunca cambie la relación que tenemos.

A mi sobrino.

Tú sabes que te considero como otro hermano, y que tienes en mí a alguien que te quiere mucho y con el que puedes contar toda la vida.

Los amo a todos.

A mi Universidad.

La institución que llevo tatuada en mi corazón y quien me dio esta oportunidad tan grande en la vida.

A mis profesores de la Universidad.

Quienes me instruyeron y me compartieron los conocimientos suficientes para ejercer esta profesión que considero tan fascinante como es el de Cirujano Dentista, un agradecimiento especial a la doctoras Luz del Carmen González García, y Rebeca Acitores Romero quienes con su ayuda y apoyo pude realizar este trabajo.

A mis pacientes.

Un agradecimiento muy especial a cada uno de ellos, por su paciencia y confianza, por ellos seguiré aprendiendo durante el tiempo que Dios me permita ejercer mi carrera.

Gracias a todos

Índice

Introducción.	9
--------------------	---

1. Historia

1.1 Historia de la Influenza como enfermedad.	11
1.2 En busca de una causa.	14
1.3 La nueva gripe A/H1N1: la visión desde México.	17

2. Virus.

2.1 Concepto de Virus.	20
2.2 El tamaño de los virus.	21
2.3 Métodos de análisis.	21
2.3.1 Métodos inmunológicos.	21
2.3.2 Métodos biológicos.	22
2.4 Origen de los virus.	22
2.5 Estructura y composición de los virus	23
2.6 Clasificación de los virus	23
2.6.1 Taxonomía.	24
2.6.2 Clasificación de Baltimore.	25
2.6.3 Genética viral.	26
2.7 Daño celular y patogenia viral	26

3. Virus de la Influenza A.

3.1 Virus de la influenza A.	30
3.2 Descripción de la familia Orthomyxoviridae.	30
3.3 Taxonomía del virus de la influenza.	31
3.3.1 Hemaglutinina.	32
3.3.2 Neuraminidasa.	32
3.3.3 Nucleoproteína.	33
3.3.4 Proteína M.	33
3.3.5 Lípidos.	33
3.4 Cambios antigénicos.	36
3.5 Ciclo Infeccioso .	37

4. Manifestaciones Clínicas y Complicaciones de la Influenza.

4.1 Manifestaciones clínicas.	47
4.2 Complicaciones de la infección por virus de Influenza.	48
4.2.2 Complicaciones no respiratorias.	49
4.2.1 Complicaciones respiratorias.	49
4.2.3 Compromiso de sistema nervioso central (SNC).	49
4.2.4 El síndrome de Guillain-Barré o poliradiculoneuritis aguda.	50
4.2.5 Compromiso muscular.	51
4.2.6 Síndrome de Reyé.	51
4.2.7 Compromiso del miocardio.	54

5. Diagnóstico.

5.1 Diagnóstico de la influenza-----	56
5.1.1 Valor del diagnóstico clínico.-----	56
5.1.2 Caso sospechoso.-----	56
5.1.3 Caso probable.-----	57
5.1.4 Caso confirmado.-----	57
5.1.5 Caso descartado.-----	57
5.2 Criterios de diagnóstico.-----	57
5.2.1 Diagnóstico diferencial.-----	58
5.3 Exámenes auxiliares de patología clínica.-----	58
5.4 Diagnóstico por Laboratorio.-----	59
5.5 Modo de transmisión. -----	60
5.5.1 Período de transmisibilidad.-----	60

6 .Tratamiento.

6.1 Prevención.-----	62
6.2 Vacunas .-----	62
6.2.1 Vacunas disponibles para el control de influenza.-----	63
6.3 Uso de fármacos antivirales en influenza.-----	66
6.3.1 Inhibidores de proteína M2. -----	66
6.4 Inhibidores de la neuroaminidasa.-----	68
6.4.1 Oseltamivir.-----	68
6.4.2 Zanamivir.-----	73

6.5 Tratamiento Sintomático.....	76
6.6 Medidas preventivas.....	77
6.6.1 Acciones básicas en servicios de salud.....	78
6.6.2 Tabla de decisión.....	79

7. Estrategias para el control de infecciones en odontología.

7.1 Estrategias para el control de infecciones en odontología.....	83
7.2 Medidas de Prevención.....	84
7.3 Cuidados que el paciente deberá realizar.....	86
7.5 Objetivos del control de infecciones en odontología.....	87
7.5.1 Técnicas de barrera.....	88
7.5.2 Métodos para la prevención de la contaminación cruzada.....	92
7.5.3 Desinfección y Esterilización.....	94
7.5.4 Manejo del material punzocortante.....	97
7.5.5 Manejo de muestras de laboratorio.....	98
7.5.6 Material de desecho.....	99
7.6 Condiciones para transmisión de enfermedades infecciosas.....	100
7.7 Formas de transmisión de infecciones.....	101
7.8 Clasificación de los accidentes laborales.....	102
7.9 Manejo en el consultorio.....	104
7.10 Conducta a seguir de acuerdo al tipo de paciente.....	107

8. Situación de la Influenza A (H1N1) en México y el mundo.

8.1 Situación Actual en el Mundo.-----	111
8.2 Situación actual de la epidemia hasta el 12 de octubre del 2009-.-----	116
8.3 Noticias de Medios de la situación actual de la epidemia .-----	120
Conclusiones.-----	124
Referencias Bibliográficas.-----	126

Introducción.

En la actualidad nuestro papel que desempeña el Cirujano Dentista como profesional de la salud, lo hace tener obligación de obtener un constante conocimiento de las enfermedades infecciosas que afectan a la población dentro la cual desempeña su profesión, hoy en día en nuestro país y en gran parte del mundo el público y los trabajadores de la salud han mostrado preocupación por la creciente diseminación del virus de la influenza .

En las últimas dos décadas, la sociedad ha estado más consciente sobre la aparición y transmisión de las enfermedades infecciosas.

El cirujano dentista trabaja, cada día, en íntimo contacto con las mucosas, así como con la saliva y con la sangre de numerosos pacientes. Por ello, existen múltiples posibilidades de transmitir y de contraer enfermedades infecciosas durante la atención dental.

El peligro que corre el cirujano dentista debe ponerlo en alerta, es vital el conocer los signos y síntomas de la influenza, para saber identificar a algún paciente potencial que pueda tener esta enfermedad, y ante todo , el principal deber es ver por la salud y bienestar de las personas, y está en sus manos ayudar a identificar y sobretodo saber canalizar a tiempo cuando se sospeche de algún caso, la influenza es altamente contagiosa y el peligro está latente ,el conocimiento es poder, y sobre todo el poder de salvar vidas .

En la actualidad el brote de esta enfermedad ha preocupado considerablemente a la Organización Mundial de Salud, por la forma en la que se ha propagado esta enfermedad en el mundo, debemos estar atentos de la situación actual que enfrentamos y de los nuevos avances médicos con lo que respecta a esta enfermedad.

Capítulo1

Historia

- 1.1 *Historia de la influenza como enfermedad.***
- 1.2 *En busca de una causa.***
- 1.3 *La nueva gripe A/H1N1:la visión desde México.***

1.1 Historia de la influenza como enfermedad.

La altamente contagiosa enfermedad respiratoria aguda conocida ahora como influenza, parece que ha afectado a los humanos desde los tiempos antiguos. La súbita aparición de enfermedades respiratorias que persisten por pocas semanas e igualmente desaparecen, son características suficientes para identificar un número de epidemias mayores en el pasado. Una de estas epidemias fue reportada por Hipócrates, el padre de la Medicina, en el año 412 a.C. 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. El término fue adoptado por los Ingleses en el siglo XVIII; durante el mismo período los franceses denominaron la enfermedad como *la grippe*. Una descripción precisa de las principales características de la influenza es contenida en una carta enviada desde Edimburgo por Lord Randolph a Lord Cecil en Noviembre, 1562: "Inmediatamente que la Reina (María) llegó aquí, ella cayó con una nueva enfermedad que es común en este pueblo, llamado aquí la acqwayntance, la cual pasó a toda su corte, ya sean estos lords, ladies o damiselas o ya sean Ingleses o Franceses.

Es una plaga en sus cabezas, y dolor en sus estómagos, con una gran tos, que en algunos permanece por más tiempo que en otros, mientras encuentra cuerpos aptos para desarrollarse. La Reina estuvo en cama por seis días.

No hubo peligro, no muchos murieron por la enfermedad, excepto algunos amigos ancianos. Mi Lord de Murraye está enfermo ahora, el Lord de Lidlington la ha tenido, y yo estoy asombrado de decir que he estado libre de ésta" La primera bien recordada pandemia ocurrió en 1580 y se creyó se originó en Asia; de ahí se dispersó a África y Europa. La mortalidad fue alta en algunas ciudades e indudablemente fue altamente incrementada por la práctica de sangrar al enfermo para reducir la fiebre



A pesar de que la gente diligentemente utilizaba máscaras, éstas proporcionaban únicamente una protección muy limitada contra el virus de influenza. [Crédito: Oficina del Historiador del Servicio de Salud Pública]¹

Durante los siguientes tres siglos, a pesar de que el seguimiento fue irregular y no muy preciso hubo un número definido de pandemias (junto con las epidemias intermedias), en las que los historiadores están de acuerdo. La investigación retrospectiva en la década pasada ha aclarado parcialmente la naturaleza de la pandemia de 1889 al probar anticuerpos para influenza en el suero de gente que vivió en ese tiempo¹. Sin embargo, no fue sino hasta 1930 que un virus específico fue identificado como la causa de influenza, siendo el comienzo de un mejor entendimiento de la enfermedad.

En términos de números de las víctimas humanas, la gran pandemia de 1918-19 fue sin precedentes. Estimaciones van de un mínimo de 20 millones de muertes en todo el mundo hasta más del doble de este número. Más de 500,000 muertes fueron reportadas en los Estados Unidos, y en otras partes del mundo fueron iguales o gravemente mayores. Una autoridad estimó 20 millones de muertes sólo en la India. Algunas partes de Alaska y las islas del Pacífico perdieron más de la mitad de su población. Hubo una vasta destrucción a través de los E.U. y la calidad de la vida comunitaria en muchas ciudades llegó a ser mínima. Unos 25,000 casos clínicos de influenza fueron observados durante el invierno de 1918-19: un cuarto de la población total. Sólo en Filadelfia durante la tercera semana de Octubre, 1918, hubo 4,600 muertes por influenza. La mayoría de las ciudades principales y otros lugares públicos fueron cerrados, y los hospitales estaban excedidos y faltos de servicios médicos. Adultos sanos previamente, enfermaron y murieron en un lapso de 24 horas.

Familias enteras padecieron, en la soledad de la enfermedad, a pesar de un gran grupo de servicios voluntarios en todo el país. Existieron

¹ http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/_1918_pandemicflu_gov/documents_media/06.htm

remedios grotescos, pero al final el único tratamiento efectivo fue un buen cuidado por enfermeras. Las fuerzas armadas americanas fueron golpeadas fuertemente, por el envío de tropas Americanas al frente oeste en el verano de 1918. Las muertes en las fuerzas armadas americanas sumaron 43,000, cerca del 80% del número total de americanos muertos durante la guerra. Las bajas y eventual falla de la ofensiva alemana, se creyó por algunos generales alemanes, fueron causadas por la influenza.²

Aún no es claro como la pandemia pudo ser tan letal. Ciertamente, infecciones bacterianas secundarias que causaron neumonía y otras condiciones serias fueron en algunos casos, sino en la mayoría, la principal causa de muerte. Tales infecciones pueden ser tratadas el día de hoy efectivamente con antibióticos. Otro factor importante pudo haber sido un marcado incremento en la virulencia del virus durante las primeras fases de la pandemia en la primavera y verano de 1918. Hasta ahora, todos los intentos para aclarar estas preguntas han fallado, incluyendo la examinación microscópica de tejido de las víctimas de la enfermedad y de la exhumación en 1950 de cuerpos enterrados en el suelo congelado de Alaska en búsqueda de la cepa de virus relacionada.

El nombre dado a la pandemia de 1918-19 fue “flu española”, un mal nombre que ha persistido hasta estos días a pesar del hecho de que los casos de influenza se dieron en muchos lados del planeta. Aparentemente, España adquirió esta dudosa distinción dado a la práctica de ser un país intermediario de las fuerzas Aliadas y Alemanas y a la negación de las autoridades de admitir la amplia incapacidad de las tropas.

Es difícil acertar la primera área geográfica afectada, ya que la pandemia vino en tres olas: en la primavera de 1918, el invierno de 1918 y los primeros meses de 1919. No se enfocó atención a la enfermedad hasta que la ola “asesina” del invierno de 1918 había atacado. Algunas autoridades adscriben el origen de la primera ola de la epidemia a China en Marzo de 1918, pero información mucho más certera puede encontrarse en los reportes de la armada americana. Estos reportes puntualizan el primer grupo de casos de influenza entre tropas estacionadas en Fort Riley en Kansas el 11 de Marzo de 1918. Que la enfermedad se dispersó al mundo a través de un sólo sitio no puede ser demostrado, pero evidencias posteriores han demostrado que la hipótesis no es improbable. Fue por la amarga experiencia de la pandemia de 1918-19, que con gran aprehensión fue tomada entre las autoridades de salud en los E.U., cuando otro brote de la enfermedad, aparentemente relacionada a la misma cepa del virus de influenza, ocurrió en Fort Dix en Nueva Jersey en Enero de 1976¹.

² Guadalupe Ayora-Talavera. **Influenza: Historia de una enfermedad.** Rev Biomed 1999; 10:57-61.



1918, en la segunda semana de septiembre de 1918, la influenza se diseminó hasta Camp Devens fuera de Boston y mató a cientos de hombres¹

1.2 En Busca de una causa.

Por siglos, el hombre ha especulado en la causa de la influenza: las estrellas, el tiempo y gases venenosos de los pantanos. Es más, en 1849 Charles Creighton, un eminente epidemiólogo británico, insistió que la influenza no era contagiosa. Sin embargo, al final del siglo XIX el concepto microbiológico de enfermedad había sembrado raíces, preparando el terreno para el descubrimiento de un bacilo en la garganta de algunos pacientes de influenza. Este bacilo, *Hemofilus influenza* (también conocido como bacilo de Pfeiffer, por F.J. 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. Un número de acontecimientos históricos de la enfermedad mencionan la interesante coincidencia de la influenza como enfermedad en animales, particularmente en caballos, inmediatamente después o en conjunto con las epidemias en el hombre. La amplia variedad de agentes microbianos, además de los virus de influenza, que se conocen causan enfermedades respiratorias superiores en animales confunden la situación. Ahora es cierto, que los virus que causaron brotes de la enfermedad entre animales ocurrieron muchas veces en el pasado. No fue sino hasta el final del año de 1918, que una relación cercana entre la influenza del hombre y los animales fue realmente establecida. J.S. Koen veterinario de Fort Dodge, Iowa, e inspector del Departamento de Agricultura, reportó una nueva enfermedad que había aparecido en cerdos en el Medio Oriente, estrictamente similar y coincidente con la influenza humana entre familias³.

³ Crosley A. The influenza Pandemic of 1918. In: Osborn J.,Ed. *Influenza in America 1918-1976*. New York: Academic Press; 1977.



Policías en la ciudad de Seattle, EE.UU. durante la pandemia de 1918-1919¹

El concluyó que fue una y la misma enfermedad. Después de largas investigaciones de la transmisibilidad de influenza entre cerdos, Richard E. Shope del Instituto Rockefeller de Patología Comparativa, Princeton, N.J., fue capaz de demostrar que el virus podía ser transmitido entre cerdos con material filtrado. El trabajo de Shope fue notado en Inglaterra, en donde otro intento se realizó para aislar el virus durante una epidemia de influenza humana en 1933. Wilson Smith, Christopher Howard Andrewes y P. P. Laidlaw, quienes trabajaban en el Instituto Nacional para la Investigación Médica en Londres, tuvieron éxito al inocular un filtrado de lavado traqueal de humano en la nariz de hurones y producir neumonía en ratones con el material infectado obtenido de los hurones.

Los progresos fueron rápidos desde entonces. En 1940 los hurones fueron experimentalmente infectados con un segundo tipo del virus de influenza de humano. La segunda cepa humana fue designada influenza B, para distinguirla del primer tipo encontrado, el cual se hizo conocer como influenza A. Un tercer tipo de influenza, influenza C, fue aislado de un hombre en 1949. Así mismo, en 1940, F.M. Burnet de Australia encontró que los virus de influenza podían multiplicarse en las células de la cavidad alantoica de embriones de pollo en desarrollo, y un año más tarde George K. Hirst del Instituto de Investigación de Salud Pública de Nueva Cork observó que el fluido de los embriones de pollo infectado con influenza podía aglutinar, o agrupar, las células rojas de los pollos.

Esta hemaglutinación desapareció en calor, lo cual sugirió la presencia de una enzima en el virus que causaba que el virus y la célula roja se disociaran. Estos desarrollos establecieron el estado para futuras investigaciones.

La disponibilidad de altas concentraciones de virus de influenza obtenidos de embriones de pollo, dio lugar al desarrollo de vacunas inactivadas para el hombre. La reacción de hemaglutinación pudo ser inhibida por anticuerpos específicos en el suero del hombre o animales infectados o vacunados con virus de influenza. Así un método sencillo hizo posible distinguir entre diferentes cepas de influenza y para medir la respuesta inmunológica del cuerpo a una cepa dada. En los pasados 100

años, han habido cinco grandes pandemias comenzando en 1890, 1900, 1918, 1957 y 1968³

La llamada influenza Asiática que circuló en la pandemia de 1957 fue causada por un virus H2N2, que sustituyó repentinamente al virus H1N1 que circuló en la población humana anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, la llamada influenza del Hong-Kong, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que circuló entre 1957 y 1968. Técnicas seroarqueológicas - probando los anticuerpos de gente que vivió durante estas epidemias- ha demostrado que la cepa de 1890 fue un virus H2N8, la cepa de 1900 fue H3N8, y la cepa de 1918 fue un virus H1N1, el cual apareció de nuevo en 1977 y está aún en circulación junto con la cepa H3N2. Son aproximadamente 30 años desde que ocurrió la última pandemia de influenza humana, la pandemia de Hong-Kong en 1968⁴.

El virus de influenza A H3N2 que fue introducido en la población humana en ese entonces, contenía una nueva hemaglutinina, el principal antígeno de superficie. El virus de influenza A H2N2 de la pandemia de 1957 llevaba nueva la hemaglutinina y la neuraminidasa. Estudios filogenéticos revelan que estas nuevas glicoproteínas emergentes se originaron de virus de aves y que entraron a la población humana después del rearreglo con cepas de influenza de origen humano. Sin embargo, los virus relacionados a la más devastadora pandemia de influenza, 1918-19, al parecer fueron introducidos a la población humana sin ningún evento de rearreglo.

Hasta la fecha, 15 hemaglutininas y nueve neuraminidasas han sido identificadas en las aves, apareciendo como un gran reservorio del virus de influenza que puede ser transmitido a otras especies. En Mayo de 1997, un virus de influenza fue aislado del aspirado traqueal de un niño de 3 años de edad en Hong-Kong, quien murió días después de su admisión al hospital. El niño murió de neumonía por influenza, síndrome respiratorio agudo, síndrome de Reye, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada. No se le conocía enfermedad alguna antes de ser hospitalizado.

El virus no pudo ser caracterizado por la prueba de inhibición de la hemaglutinación (HI) con antisueros de hurones contra virus humanos y porcinos. Análisis posteriores demostraron que el subtipo de virus era influenza A H5N1, un subtipo que no había sido previamente identificado en los seres humanos. El virus de influenza A H5N1 cumple dos de los tres importantes criterios para un nuevo virus de influenza con carácter pandémico: la habilidad para replicarse en los seres humanos y la ausencia de anticuerpos a este virus en la población humana. El tercer criterio es el potencial de dispersarse de hombre a hombre, lo cual no ha sido observado.

⁴ <http://www.scribd.com/doc/17448310/GRIPEAH1N1130709>

Aproximadamente seis meses después del primer caso de infección humana con el subtipo H5N1, 17 casos más fueron confirmados y cinco de ellos fueron fatales. Resultados preliminares de secuenciación demostraron que todos los genes son de origen aviar, sugiriendo transmisiones independientes múltiples de pájaros infectados a la gente. Si la transmisión entre especies ocurre en períodos de actividad de influenza humana, el mismo hombre podría funcionar como un vaso mezclador. Aunque no existe evidencia de una eficiente dispersión del virus, su detección ilustra la importancia de un intensivo sistema de vigilancia epidemiológica⁵.

1.3 La nueva gripe A/H1N1: la visión desde México.

Marzo y abril de 2009 serán recordados por la epidemia causada por una nueva cepa del virus de la gripe llamada A/H1N120091. Esta en discusión donde apareció por primera vez el virus; sin embargo, en México sufrimos su diseminación amplia, que ha causado, hasta ahora, miles de infectados, muchos en riesgo de muerte. Para el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en la Ciudad de México, la epidemia se manifestó por un incremento notable del número de pacientes con neumonías atípicas, con opacidades radiográficas bilaterales en parches, habitualmente sin leucocitosis, con incremento de la lactato deshidrogenasa, linfopenia y frecuentemente con aumento de la creatinina, detectado prontamente en una institución dedicada a enfermedades respiratorias.



Recomendaciones a través de carteles de la secretaria de salud en México.⁶

⁵ <http://www.scribd.com/doc/17448310/GRIPE-AH1N1-13-07-09>.

⁶ <http://www.flickr.com/photos/freech/3491403153>

El Servicio de Urgencias se inundó de personas con síntomas indicativos de gripe; los pacientes con neumonía ingresados, la mitad de los cuales requerirá ventilación mecánica, ocupaban totalmente la Unidad de Cuidados Intensivos y se esparcieron por algunos pabellones de hospitalización. El INER, antiguo sanatorio para tuberculosos, tuvo en los alrededores, durante semanas, reporteros y cámaras de televisión que dieron voz a pacientes, familiares y trabajadores de la salud, todos preocupados por la epidemia. En esta contingencia sanitaria, la medicina respiratoria representada por nuestro instituto tuvo un papel relevante en la identificación del brote y en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados, al igual que lo ha tenido en la tuberculosis (la peste blanca), más recientemente, en la atención hospitalaria de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y como centro de valoración y atención de pacientes con sospecha de síndrome respiratorio agudo grave. La participación del INER en dichas emergencias sanitarias demuestra el importante papel que desempeña la medicina respiratoria para la sociedad, sobre todo en momentos de miedo entre la población y en el mismo personal de salud, que tienen dificultad a la carga que genera la enfermedad^{7, 8}.



Gripe porcina podría convertirse en pandemia⁹

⁷ Pérez-Padilla R., Torre-Bouscoulet L. La medicina respiratoria y la nueva gripe A/H1N1: la visión desde México. Arch Bronconeumol. 2009; 45:313-4.

⁸ Saldaña Díaz O., Carreón Méndez C.A., Díaz Soto E. **Epidemia de gripe nueva A (H1N1)**: la visión desde un servicio de urgencias de México DF. Emergencias. 2009; 21:224-7.

⁹ www.zocalo.com.mx

Capítulo 2

Virus

2.1 Concepto de virus.

2.2 El tamaño de los virus.

2.3 Métodos de análisis.

2.3.1 Métodos Inmunológicos.

2.3.2 Métodos biológicos .

2.4 Origen de los virus .

2.5 Estructura y composición de los virus .

2.6 Clasificación de los virus .

2.6.1 Taxonomía.

2.6.2 Clasificación de Baltimore .

2.6.3 Genética viral.

2.7 Daño celular y patogenicidad viral .

2.1 Concepto de los virus.

VIROLOGIA: Rama de la Microbiología que se encarga del estudio de los virus y las enfermedades que éstos causan. Un Virus conjunto de genes formados por DNA o RNA y empaçados en un recubrimiento proteico. La partícula resultante se llama virión. La reproducción del virus requiere que una partícula viral infecte a una célula y programe los mecanismos celulares para sintetizar los constituyentes necesarios para el ensamblaje de nuevos viriones. De este modo, el virus se considera un parásito estrictamente intracelular. La célula huésped infectada produce cientos a cientos de miles de nuevos viriones y por lo general muere. Los daños en los tejidos como resultado de la muerte celular explican la afección de muchas enfermedades virales en personas.

Desde el punto de vista metabólico los virus no poseen enzimas de vías metabólicas generadoras de energía. No poseen la capacidad de llevar a cabo la formación de metabolitos propios del metabolismo intermediario. No poseen ribosomas por lo que dependen de los ribosomas celulares para los procesos de traducción de sus RNA mensajeros. Los virus son capaces de modificar el metabolismo celular, controlándolo, obligando a la maquinaria molecular de la célula infectada a seguir las instrucciones dictadas por el genoma viral y los virus se multiplican por síntesis independiente de sus constituyentes los cuales posteriormente son ensamblados para construir nuevas partículas virales.

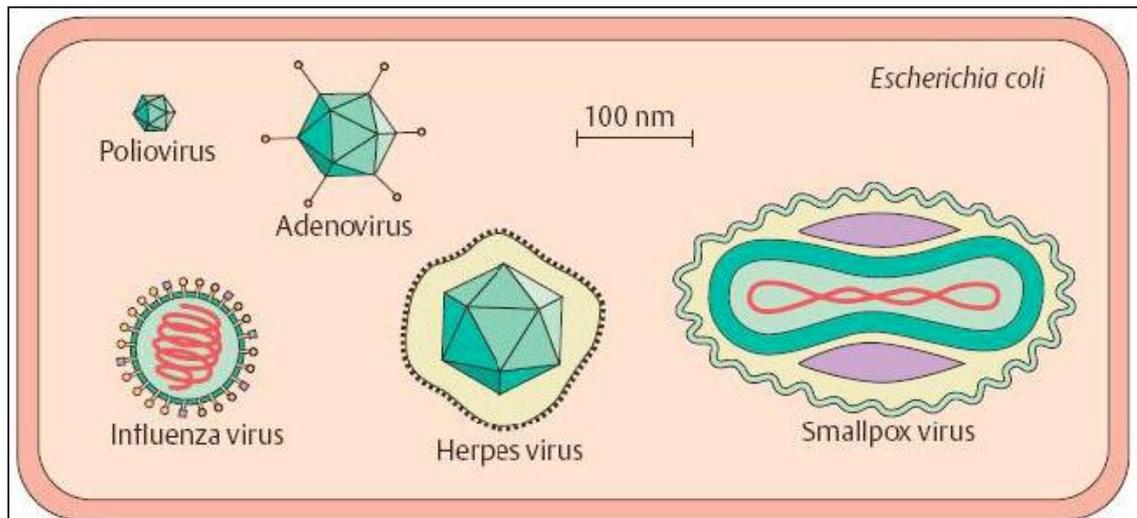
En cuanto a su material genético, los virus poseen un solo tipo de ácido nucleico (DNA o RNA), que puede presentarse como moléculas únicas o fragmentadas, por una o por dos cadenas complementarias entre sí y que constituyen unidades autónomas de expresión y de replicación. Los virus conocidos varían en estructura, organización y expresión del genoma, y en estrategias de replicación y transmisión. La variedad de huéspedes para un virus determinado puede ser amplia o muy limitada. Se conocen virus que infectan organismos unicelulares como bacterias y también virus que infectan plantas y animales superiores.

Los virus que infectan a los seres humanos se consideran junto con la clase general de virus animales; los virus que infectan a las bacterias se denominan bacteriófagos. En esencia, los virus son moléculas de ácido nucleico que pueden invadir células y replicarse dentro de ellas y que codifican para proteínas capaces de formar cubiertas protectoras a su alrededor. Sobre esta definición, los virus deben ser considerados como partículas extracelulares o como agentes infecciosos. Es preferible referirse a ellos como elementos funcionalmente activos o inactivos en lugar de vivos o muertos.¹⁰

¹⁰ Hugo Apolonio Sandoval García, Deyanira Pacheco Tovar , Olga Yadira Barbosa Cisneros, Araceli Gomez Corvera, Maria Argelia López Luna. **Generalidades sobre virología y enfermedades virales**, Informate , Año 4, Número 21-22. Septiembre-Diciembre 2008.

2.2 El tamaño de los virus.

Los virus son unas 100 a 1000 veces más pequeños que las células a las cuales infectan. Los virus más pequeños (parvovirus) miden cerca de 20nm de diámetro, mientras que los virus animales más grandes (poxvirus) tienen un diámetro aproximado de 300nm, tamaño similar al de las células bacterianas más pequeñas (chlamydia y mycoplasma).



Comparativa de tamaño de algunos virus respecto a una bacteria. Color Atlas of Medical Microbiology Fritz H. Kayser, 10 e. Ed. Thieme. 2005¹¹

Considerando a los virus como complejos macromoleculares, es posible entender que se emplean para el estudio de sus características anatómicas y funcionales distintos tipos de métodos físicos y fisicoquímicos utilizados para el aislamiento, purificación y caracterización de macromoléculas biológicas, fundamentalmente proteínas y ácidos nucleicos. Estos métodos físicos para su estudio son los siguientes: Microscopía electrónica. Difracción de rayos X. Centrifugación. Precipitación. Electroforesis. Cromatografía de líquidos.

2.3 Métodos de análisis.

2.3.1 Métodos inmunológicos.

Empleando como base la capacidad del virus de inducir una respuesta inmune primaria y de reaccionar con los anticuerpos específicos para los distintos determinantes antigénicos virales, podemos aislar y caracterizar a los distintos tipo virales. Métodos de análisis como la precipitación en líquidos o en soportes (inmunodifusión, inmunoelectroforesis) para la

detección o caracterización del virión y métodos de identificación y análisis de la expresión genética viral en la célula infectada (inmunofluorescencia).

2.3.2 Métodos biológicos .

Para los estudios de la relación huésped-parásito entre el virus y la célula infectada se requiere de sistemas biológicos susceptibles a la infección viral, que permitan la expresión de las potencialidades patogénicas del virus y sus componentes. Un modelo biológico es la inoculación de partículas virales infectantes en organismos completos a fin de estudiar el ciclo de infección viral y observar los mecanismos de ingreso, colonización, diseminación, permanencia, selectividad tisular, daños y resolución del proceso infeccioso y su correlación con los signos y síntomas en el sujeto de estudio. El sistema mas empleado para el estudio de la expresión genética viral es sin duda el cultivo de tejidos empleando cultivos primarios, cepas o líneas celulares, capaces de crecer y desarrollarse in vitro¹¹.

2.4 Origen de los virus .

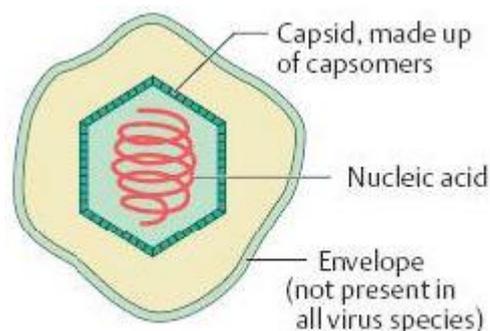
Se desconoce el origen de los virus. Existen profundas diferencias entre los virus DNA y virus RNA. Hay dos teorías para explicar el origen de los virus que pueden resumirse de la manera siguiente:

1. Los virus pudieran derivarse de ácidos nucleicos componentes de la célula huésped que adquirieron la capacidad de replicarse de manera autónoma y evolucionar independientemente. Algunas secuencias virales se vinculan con porciones de genes celulares y codifican dominios de proteínas funcionales. Es probable que al menos algunos virus hayan evolucionado de esta manera.
2. Los virus pueden ser formas degeneradas de microorganismos que alguna vez fueron parásitos obligatorios de otras células, a tal grado que se convirtieron en parásitos intracelulares y perdieron paulatinamente todos los componentes necesarios para desarrollar un ciclo de vida libre independiente de la célula hospedera.

¹¹ Jawetz, Melnick y Adelberg. Geo F. Brooks, Janet S Butel, Stephen A. Morse *Microbiología Médica*, 18e. Ed. Manual Moderno. 2005

2.5 Estructura y composición de los virus .

La estructura básica de todos los virus consta de un genoma de ácido nucleico DNA o RNA, en el interior de una capa de proteína llamada cápside. El tamaño del genoma viral de DNA varía de 3.2 kpb a 375 kpb y el genoma viral de RNA varía de casi 7kb a 30kb, puede ser de cadena única o doble, circular o lineal, y segmentada o no segmentada Algunos virus animales están empacados en una membrana de lípido o envoltura, la cual suele adquirirse a partir de la membrana citoplasmática de la célula infectada durante su egreso. Los virus sin envoltura presentan una capa de cápside externa definida y se denominan virus de cápside desnuda. Los genomas de los virus con envoltura forman un complejo proteico y una estructura conocida como nucleocápside, la cual está rodeada a menudo por una matriz proteica que sirve como puente entre la nucleocápside y el interior de la membrana viral.¹²



Envoltura viral .¹³

2.6 Clasificación de los virus.

Los virus son susceptibles a ser clasificados de maneras diversas empleando para ellos distintos criterios; algunos de estos criterios de clasificación son los siguientes: de acuerdo al tipo de ácido nucleico: virus DNA y virus RNA, a la presencia o ausencia de una membrana que cubre la nucleocápside: virus envueltos y virus desnudos, por el tipo de huésped que parasitan: virus animales, virus vegetales y virus bacterianos, por la presencia de un organismo transmisor (arbovirus), por el tamaño de la partícula viral, por la simetría de la cápside: virus icosaédricos, virus helicoidales y virus de simetría mixta por el mecanismo de expresión de su material genético evidenciado por el modelo de transcripción del genoma viral (Clasificación de Baltimore).

¹² Kenneth J Ryan, C. George, *Microbiología Médica. Una Introducción a las enfermedades Infecciosas*. 4e. Ed. McGraw-Hill. 2005

¹³ Lansing M. Prescott *Microbiology*. 5e Ed. McGraw-Hill, 2002

La mayoría de los sistemas de clasificación viral son fenotípicos y algunos proporcionan cierta idea de la biología del virión. A diferencia de ellos, los esquemas de clasificación basados en criterios genotípicos permiten establecer un acercamiento conceptual de la biología de los virus y de su relación huésped-parásito con la célula infectada (bacteriófagos).¹¹

2.6.1 Taxonomía.

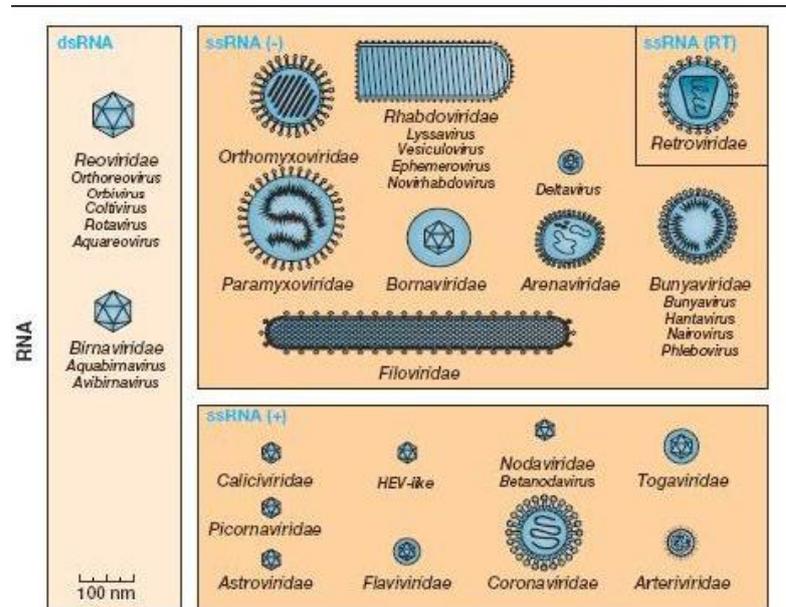
Se ha establecido un sistema en el cual los virus se separan en grupos de mayor tamaño, llamados familias, con base en la morfología del virión, estructura del genoma y estrategias de multiplicación. Los nombres de las familias de virus llevan el sufijo viridae. En cada familia, las subdivisiones (denominadas géneros) habitualmente se basan en diferencias fisicoquímicas o serológicas. Los criterios para definir el género varían de una familia a otra. Los nombres de los géneros llevan el sufijo virus.

Virus con DNA.

FAMILIA/ GENERO: Adenoviridae /Mastadenovirus , Aviadenovirus; Herpesviridae/Herpesvirus; Poxviridae/ Orthopoxvirus; Papovaviridae/ Poliomasvirus; Papilomavirus; Parvoviridae/ Parvovirus, Hepadnaviridae/ Hepadnavirus.

Virus con RNA.

FAMILIA/ GENERO: Picornaviridae/Enterovirus, Rinovirus,Cardiovirus; Reoviridae Orbivirus/ Rotavirus, Reovirus; Togaviridae/ Alfavirus, Flavivirus; Ortomyxoviridae/ Influenzavirus; Paramyxoviridae/ Paramyxovirus ,Pneumovirus, Retroviridae/Spumavirus, Lentivirus,Oncovirus; Rabdoviridae/ Vesiculovirus, Lyssavirus; Caliciviridae/Calicivirus.

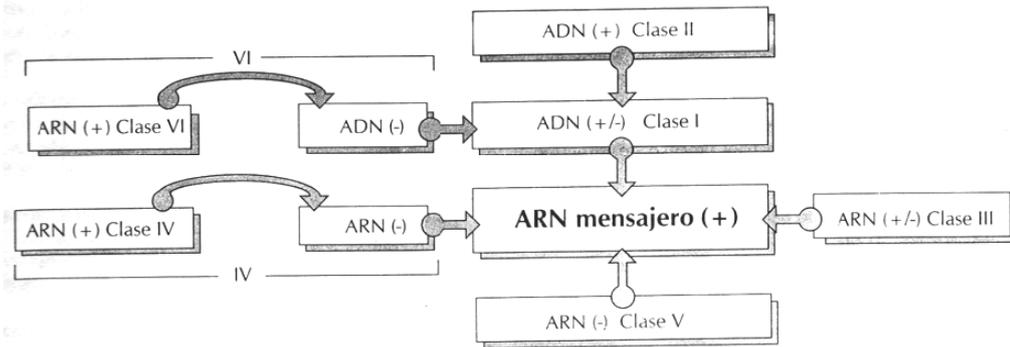


Familias de virus DNA y RNA. ¹³

2.6.2 Clasificación de Baltimore .

El esquema de clasificación de Baltimore representa un modelo que ayuda a entender las formas de expresión de la información genética viral sus mecanismos de modulación, sus interacciones con el ambiente celular, sus limitantes y sus posibles implicaciones, y permite establecer estrategias de investigación de la biología molecular de cada clase de virus. Los virus se agrupan en clases de acuerdo a la forma en la cual el genoma viral dirige la síntesis de RNA mensajeros, a los cuales arbitrariamente se les asigna una polaridad positiva; considerando que la transcripción del mensaje genético es un evento modular central en la expresión de la información genética.

Este sistema permite predecir las estrategias que un virus emplea para resolver su problema de replicación y expresión genética, partir del conocimiento de la clase a la cual pertenece.



Esquema de Clasificación de Baltimore. ¹²

2.6.3 Genética viral.

La variación de las propiedades virales tiene gran capacidad para la medicina humana. Los virus que poseen antígenos estables sobre su superficie se pueden controlar mediante vacunación. Otros que existen como numerosos tipos antigénicos o cambian constantemente son difíciles de controlar por vacunación. La genética viral también puede ayudar a desarrollar vacunas más eficaces. Ciertos tipos de infección viral persisten aun en presencia de anticuerpos y a veces se controlan mejor mediante fármacos antivirales.

El análisis genético ayuda a identificar procesos específicos del virus que pueden ser blancos apropiados para el desarrollo de terapéuticas antivirales. Los virus poseen tasas de mutación espontánea elevadas.

2.7 Daño celular y patología viral .

Para poder efectuar su replicación el virus debe ser capaz de controlar y dirigir el metabolismo celular. Existen varias estrategias que le permiten al virus manipular el ambiente celular con distinto grado de eficiencia y establecer un proceso infeccioso productivo.

El virus no es capaz de infectar indiscriminadamente a los diferentes tipos celulares. Desde el momento de la adsorción y anclaje viral intervienen receptores celulares y estructuras virales que se relacionan entre sí de maneras específicas a través de configuraciones complementarias. Entonces, existen células que de manera natural son resistentes a la infección de ciertos tipos virales al no poseer los receptores específicos y existen otros tipos celulares cuyo metabolismo no es susceptible a los mecanismos de control viral por lo que, en uno u otro caso, estos tipos de células no permiten la proliferación de algunos tipos virales, células no permisivas al contrario de las células que son susceptibles a la infección viral y que asimismo son capaces de llevar a

cabo la producción de nuevas partículas virales infecciosas, células permisivas.

Como resultado de la expresión genética del virus y de la actividad replicativa de éste, la célula infectada sufre una serie de cambios a diferentes niveles que pueden ser de gravedad variable, se pueden dividir en 3 clases dependiendo del blanco hacia el cual están dirigidos: efectos sobre el genotipo celular, efectos sobre el metabolismo celular, efectos sobre la morfología celular.

La patogenia viral se refiere a la interacción entre los factores virales y los del huésped, que conduce a las manifestaciones de la enfermedad. Un virus es patógeno para un huésped particular si puede infectar y causar signos de enfermedad en dicho huésped.

Para causar enfermedad, los virus deben penetrar al huésped, ponerse en contacto con las células susceptibles, replicarse y producir lesión celular. Las etapas específicas implicadas en la patogenia viral son las siguientes:

a) Entrada y replicación primaria. Para que ocurra una infección en el huésped, el virus primero debe adherirse a las células y penetrar en ellas en alguna de las superficies del cuerpo: piel, aparatos respiratorio, gastrointestinal y urogenital, o conjuntiva.

La mayor parte de los virus penetran a través de las mucosas de las vías respiratoria o gastrointestinal. Las principales excepciones son los virus introducidos de manera directa en el torrente sanguíneo por transfusión o por insectos vectores.

b) Propagación viral y tropismo celular. Muchos virus producen enfermedad en sitios distantes del punto de entrada. Luego de la replicación primaria en el sitio de entrada, estos virus se diseminan dentro del huésped mediante diversos mecanismos, principalmente el torrente sanguíneo y los linfáticos. La presencia de virus en la sangre se denomina viremia. Los viriones pueden permanecer libres en el plasma o vincularse con un tipo particular de célula. Algunos incluso se multiplican dentro de ellas. Los virus tienden a presentar especificidad para órganos y células.¹⁴

Este tropismo de los virus para determinadas células y tejidos refleja la presencia de receptores específicos en la superficie celular para dichos virus. Los receptores son elementos celulares que participan en el

¹⁴ Hugo Apolonio Sandoval García, Deyanira Pacheco Tovar , Olga Yadira Barbosa Cisneros, Araceli Gomez Corvera, Maria Argelia López Luna. **Generalidades sobre virología y enfermedades virales**, Informate , Año 4, Número 21-22. Septiembre-Diciembre 2008.

metabolismo celular normal, pero también presentan afinidad para un virus particular.

c) Lesión celular y enfermedad clínica. La destrucción de las células infectadas por el virus en los tejidos blanco y la alteración fisiológica producida en el huésped por la lesión tisular son parcialmente causantes del desarrollo de la enfermedad.¹⁵

d) Recuperación de la infección. El huésped puede sucumbir o recuperarse de la infección viral. Los mecanismos de recuperación implican inmunidad humoral y mediada por células, interferón y otras citocinas. La importancia relativa de cada componente difiere con el virus y la enfermedad.

En la infección aguda, la recuperación se acompaña con la eliminación del virus. Sin embargo, el huésped a veces permanece infectado con el virus de manera persistente.

d) Propagación del virus. La última etapa de la patogenia es la propagación del virus infeccioso en el ambiente. Éste es un paso necesario para mantener una infección viral en las poblaciones de huéspedes. La propagación suele presentarse a partir de las superficies del cuerpo implicadas en la entrada del virus y en diferentes etapas de la enfermedad. Representa el momento en el cual un individuo infectado es infectante por contacto. En algunas enfermedades virales, la infección finaliza con la muerte del individuo y no hay propagación del virus¹⁴

¹⁵ Madigan Michael T, *Biología de los Microorganismos*.. 10e. Ed Prentice Hall. 2003

Capítulo 3

Virus de la influenza A.

3.1 Virus de la influenza A.

3.2 Descripción de la familia Orthomyxoviridae.

3.3 Taxonomía del virus de la influenza.

3.3.1 Hemagglutinina.

3.3.2 Neuraminidasa .

3.3.3 Nucleoproteína

3.3.4 Proteína M.

3.3.5 Lípidos.

3.4 Cambios antigénicos.

3.5 Ciclo infeccioso .

3.1 Virus de la influenza A.

La influenza es una infección contagiosa de origen viral considerada una de las causas más importantes de infecciones de las vías respiratorias. Los síntomas son parecidos a los del catarro común o resfriado, sin embargo, son más severos y su inicio es generalmente abrupto.

La influenza puede afectar a un importante número de personas de todos los grupos etáreos 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 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. Las epidemias de influenza han sido responsables de un promedio de 36 000 muertes por año en países como EE UU durante la década de los noventas, afectando a todos los grupos etáreos, pero principalmente en niños menores de 2 años y en adultos mayores de 65 años¹⁶.

3.2 Descripción de la familia Orthomyxoviridae.

El virus tiene una sola cadena de ARN y pertenece a la familia de los ortomixovirus. Los tipos antigénicos más importantes A, B y C son definidos por el material nuclear. El virus tipo A tiene subtipos determinados por los antígenos superficiales Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). Se conocen tres tipos de hemaglutinina en las cepas humanas, H1, H2y H3, y participan en la unión del virus a la célula. Hay dos tipos de Neuraminidasa, N1 y N2, fundamentales en la penetración del virus.

El virus A infecta a los humanos y a otros animales como cerdos y aves, causa enfermedad moderada a severa y afecta a todos los grupos de edad. La influenza B afecta sólo a los humanos y primordialmente a los niños, con un cuadro clínico más leve que el tipo A. El virus B es más estable que el A con menos drift antigénicos.

La influenza C raramente se informa como causa de enfermedad en los humanos y posiblemente la mayoría de los casos son subclínicos. No se ha asociado a epidemias.

La nomenclatura usada para describir el tipo de virus de influenza se expresa así: 1) Tipo de virus (A, B, C), 2) zona geográfica donde se lo

¹⁶ Franco Paredes, Carlos ; Rodríguez Morales, Alfonso J. ; Santos Preciado, José I. **Aspectos clínicos y epidemiológicos de la influenza** CIMEL. Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana ,2006

aisló por primera vez, 3) número de la cepa, 4) año del aislamiento y 5) subtipo del virus¹⁷.

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/Philippines/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		

Tabla de la clasificación del virus por tipo , zonas y periodo de prevalencia, y variaciones antigénicas²⁰

3.3 Taxonomía del virus de la influenza.

Forma redondeada u oval de aproximadamente 80 a 120 nm. Son virus envueltos con 2 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 (envoltura) ubicada sobre una capa proteica (proteína M o matriz) que da forma y estabilidad a la envoltura .

La nucleocápside (NC) es de simetría helicodal, dividida en ocho fragmentos que contienen segmentos de ARN genómico. La NC está constituida por 1 solo tipo de proteínas.

El genoma está constituido por ARN de cadena simple y sentido negativo con ocho segmentos para el virus influenza A y B, y siete segmentos para influenza C. Proteínas: polipéptido-polimerasas son componentes internos del virión. Los segmentos mayores del ARN viral 1, 2 y 3 codifican 3 polipéptidos con actividad de ARN polimerasa, dependiente de ARN, denominados PA, PB1 y PB2. PB1 y PB2 sintetizarían el ARN complementario de las PA, y junto con la nucleoproteína se encargarían de la síntesis del ARN viral.

¹⁷

Heli Salgado Reyes *Influenza: actualización de conceptos*, IATREIA / VOL 15/No.4 / DICIEMBRE / 2002

3.3.1 Hemaglutinina

Forma de bastón, ubicada en la superficie viral representa el 25% de las proteínas totales. Codificada como un monómero por el segmento 4 del ARN viral. Al continuar su síntesis el péptido indicador amino terminal es removido, la molécula de HA sufre un clivaje postraducción por la acción secuencial de una endoproteasa y carboxipeptidasa que se originan en el huésped. Se obtienen así dos cadenas polipeptídicas (HA1 y HA2) que constituyen un dímero y permanecen unidos por una unión disulfuro. Este clivaje es esencial

para activar las propiedades de la molécula: infectividad, fusión y hemólisis. La HA consta de dos regiones distintas: una cola fibrilar constituida por una triple cadena espiralada de helicoides, y una región globular de capas antiparalelas que en su extremo distal contienen:

1) un sitio adsorptivo viral (receptor viral), por el cual la HA1 se une a los receptores siálicos de la célula huésped y a los eritrocitos; y 2) los determinantes antigénicos variables (epítopes) cuyos cambios en las secuencias de aminoácidos hacen que el virus se comporte como epidémico o pandémico.

En el extremo NH₂ de la HA2, existe una región conservada de 10 aminoácidos (péptido de fusión), que sería homólogo a la región aminoterminal de la glicoproteína de fusión (F) de los virus parainfluenza. La infectividad viral dependería de la fusión de la HA. A pH 5 la HA2 sufre cambios conformacionales y adquiere la habilidad de hemolizar eritrocitos. En suma las funciones de la HA serían:

- a) adsorción y penetración del virus a la célula
- b) fusión entre la membrana celular y la envoltura viral, para lo cual requiere el clivaje de HA en HA1 y HA2
- c) hemaglutinación, hemadsorción
- d) induce la aparición de anticuerpos neutralizantes protectores.

3.3.2 Neuraminidasa .

Forma de hongo, formada por una cabeza cuadrangular integrada por cuatro subunidades globulares y una prolongación cilíndrica adherida centralmente, que posee en su extremo distal una región hidrófoba por la que penetra en la envoltura viral. Enzima destructora de receptores, representa el 6.7% del total de proteínas del virión 1 a 5 en relación con la HA. Codificada por el segmento 6 del ARN viral, se sintetiza como cadena simple igual que la Hemaglutinina

, no sufre clivaje postraducción. Penetra a la envoltura por su extremo aminoterminal, donde existe una secuencia de seis aminoácidos que se han conservado inalterados en cada uno de los nueve subtipos de NA

conocidos para influenza A. A esta secuencia le sigue una segunda que se enclava en la envoltura y que no es conservada por todos los subtipos. El sitio activo ha sido identificado en el centro de cada cabeza globular del tetrámero y contiene muchos residuos conservados que no son accesibles a los anticuerpos neutralizantes.

Su función es facilitar la movilidad del virus hacia y desde el sitio de infección.

En suma las funciones de la Neuraminidasa son:

- a) catalizar el clivaje de las uniones entre el ácido siálico terminal y un residuo azucarado adyacente celular. Lo que facilita la liberación de las partículas virales de la superficie celular al destruir la unión virus célula.
- b) previene la agregación viral protegiendo al virus de su propia HA, al agregarse a receptores de ácido siálico.
- c) estimula la producción de anticuerpos que confieren protección contra la enfermedad o modifican el curso de la misma.

3.3.3 Nucleoproteína

Codificada por el segmento 5 del ARN viral. Es uno de los antígenos específicos de grupo y es diferente en los tipos A, B y C. Constituye la columna vertebral del complejo interno helicoidal, al estar asociada a los segmentos de ARN y las polimerasas PA, PB1 y PB2, induce la producción de anticuerpos específicos de tipo.

3.3.4 Proteína M

Codificada por el segmento 7, asociada al sector interno de la envoltura, se han aislado 3 ARNm transcritos del segmento 7 que codifican la producción de M, M1 y M2.

Contribuye a la estabilidad del virión y participa del ensamblaje de éste en la célula infectada. Es un antígeno específico de tipo y puede ser utilizado como antígeno para identificar virus influenza en pruebas serológicas.

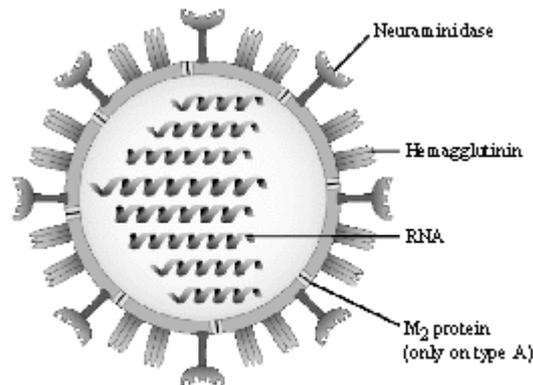
Proteínas no estructurales (NS1-NS2):

Codificadas por el segmento 8. Su función se desconoce.

3.3.5 Lípidos.

Los virus influenza se liberan de la célula que infectan por brotación a nivel de la membrana citoplasmática y en su paso incorporan la doble membrana celular con sus componentes.

Hidratos de carbono: constituyen el 5-8% de la masa del virión y es similar a los de la célula huésped.¹⁸



Esquema del virus de la influenza ¹⁹

TABLA 1. Características de los genes y las proteínas expresadas por el virus de la gripe A

Segmento	Longitud ¹	Proteína	Tamaño ²	Abundancia ³	Funciones
1	2.341	PB2	759	30-40	Proteína de unión a cap. Iniciación de transcripción
2	2.341	PB1 PB1-F2	757 87	30-40	Polimerasa. Unión a la mitocondria. Apoptosis
3	2.233	PA	716	30-40	Proteasa. Replicación
4	aprox. 1.770	HA	aprox. 566	500	Hemagglutina. Unión al receptor. Proteína de fusión. Respuesta inmune
5	1.565	NP	498	1.000	Proteína de la nucleocápsida. Replicación.
6	aprox. 1.413	NA	aprox. 454	100	Encapsidación. Neuraminidasa. Destrucción del receptor.
7	1.027	M1	252	3.000	Respuesta inmune. Unión de la nucleocápsida a la membrana
		M2	96	50	Canal jónico. Fusión de las membranas
8	890	NS1	aprox. 230	—	Modulación de la expresión génica. Virulencia
		NS2	121	50	Exportación de la nucleocápsida del núcleo

¹ Longitud en nucleótidos. ² Tamaño en aminoácidos. ³ Abundancia en la partícula viral.

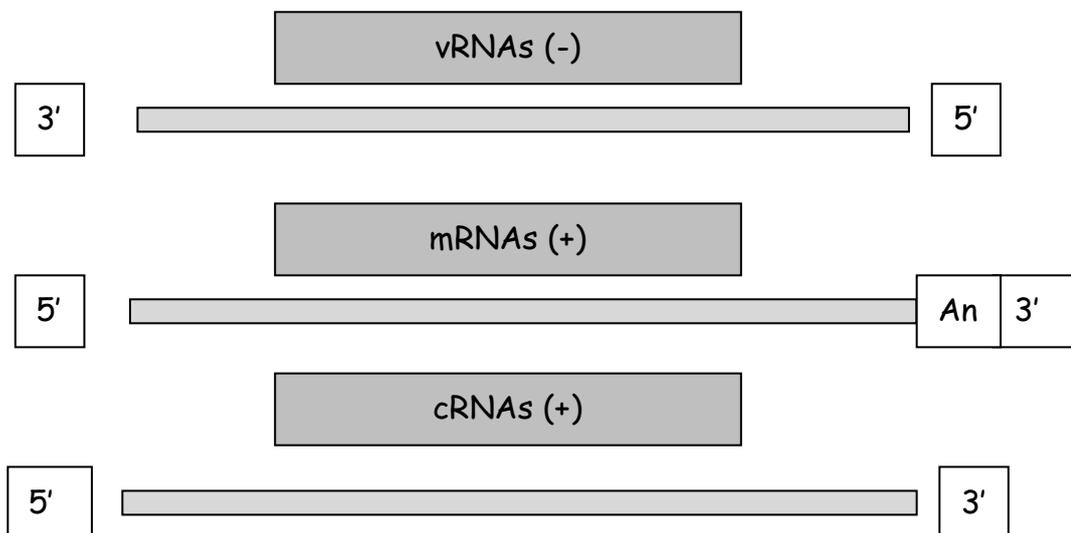
Características de los genes y las proteínas expresadas por el virus de la influenza²⁰

¹⁸ <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Virusrespiratorios.pdf>.

¹⁹ <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Virusrespiratorios.pdf>.

²⁰ <http://ranf.com/gripe/influenza/cap02.pdf>

El genoma del virus de la gripe está formado por un conjunto de segmentos de RNA de cadena sencilla y con polaridad negativa, todos ellos contienen secuencias terminales conservadas en los extremos 5' y 3', que además son parcialmente complementarias y se encuentran asociadas para formar un bucle. Dentro de la célula infectada se forman tres clases de RNA virales: vRNAs, que tiene polaridad negativa y se encapsidan en los viriones de la progenie; cRNAs que son exactamente una copia complementaria de los vRNAs y se acumulan en el núcleo de la célula infectada; y mRNAs, que son también de polaridad positiva,²¹



Esquema de las cadenas de los segmentos de RNA²⁴

Los mRNAs carecen del complemento de la secuencia 5'-terminal del vRNA correspondiente, por lo que no pueden actuar como intermediarios durante la replicación. Los mRNAs virales poseen secuencias celulares variables en su extremo 5', consecuencia del mecanismo de iniciación de la transcripción. Tanto los vRNAs como los cRNAs existen en la célula infectada como RNPs (ribonucleocomplejo) por su asociación a moléculas de NP y a la polimerasa viral. En estos complejos los extremos conservados de cada segmento de RNA se encuentran muy próximos formando una estructura que contiene regiones de RNA de doble y simple banda. Esta región de RNA se mantiene unida por estar interaccionando

²¹ Beatriz Savorito de Haro Lidia Román González, *Virus con Genomas Fragmentados*, <http://www.bioline.org.br/journals>.

de forma específica con el complejo de la polimerasa viral, formado por las tres proteínas PB1, PB2 Y PA.

El resto del genoma se encuentra en forma de banda simple y se encuentra recubierto en su totalidad por moléculas NP, de manera que cada molécula de NP interacciona con aproximadamente con 24 nucleótidos de RNA²².

3.4 Cambios antigénicos.

Las Hemaglutinina y la Neuraminidasa cambian periódicamente. Aparecen mutantes antigénicas y son seleccionadas como los virus predominantes hasta el grado de diferir de su virus antecesor el cual es suprimido por la presencia de anticuerpos en la población. Este ciclo se repite continuamente. En los períodos interpandémicos las mutantes aparecen por cambios puntuales en el ARN que codifica para la Hemaglutinina (H) o para la Neuraminidasa (N). Cada 10 a 40 años aparecen virus con grandes diferencias antigénicas y como la población carece de anticuerpos protectores para esos antígenos, se presentan pandemias en personas de todas las edades.

El shift antigénico es un cambio mayor en uno o ambos antígenos de superficie (H o N) que ocurre a intervalos variables. Estos shifts se deben, posiblemente, a recombinación genética (un intercambio de segmentos de genes) entre virus de influenza A de humanos y de aves. Un shift puede ocasionar una pandemia si el virus se transmite en forma eficiente de persona a persona. El último caso se presentó en 1968 cuando apareció un virus de influenza H3N2 en Hong Kong que reemplazó en forma completa a la cepa tipo A (H2N2, o influenza asiática) que había circulado en el mundo durante los 10 años anteriores.

El drift antigénico es un cambio menor en los antígenos de superficie que resulta de mutaciones puntuales en un segmento de gen. Este cambio puede ocasionar epidemias pues hay protección incompleta debido a exposición previa a virus similares; estos cambios antigénicos menores ocurren en los 3 tipos de virus de influenza (A,B,C).

Durante la temporada 1997-1998 la cepa A/Wuhan/ 359/95 (H3N2) era el virus predominante pero presentó un cambio relacionado en forma distante con la cepa 1968 Hong Kong H3N2 y en la segunda mitad de esa temporada apareció la cepa que se denominó A/Sydney/5/97, que tenía suficientes diferencias antigénicas con respecto a la cepa madre. Las cepas A/Wuhan y A / Sydney circularon conjuntamente a finales de la temporada señalada y el A/Sydney se hizo predominante durante 1998-1999 y ya se incluyó en la vacuna de esos años.

²² <http://bioinfo5.ugr.es/GenMol/VirusConGenomaFragmentado.doc>.

En los últimos 100 años se han presentado 4 cambios menores que ocasionaron grandes pandemias (1889-1891, 1918-1920, 1957- 1958, y 1968-1969). La pandemia se inicia a partir de un foco y se expande rápidamente por las rutas de viaje. Típicamente hay altas tasas de ataque en todos los grupos de edad y se incrementa en forma importante la mortalidad. La severidad para el individuo generalmente no es mayor (excepto para la cepa de 1918-1919), pero debido a la gran cantidad de personas que son infectadas, el número, si no la proporción de casos severos y fatales, será mayor.

El inicio se puede hacer en cualquier época del año, con oleadas secundaria y terciaria que se pueden presentar en un período de 1-2 años. El impacto mayor se observa en la morbilidad, con altas tasas de ataque y exceso de hospitalizaciones, especialmente en adultos con enfermedad respiratoria.

En las zonas con estaciones la epidemia se inicia al terminar el otoño y va hasta el comienzo de primavera. Los brotes ocasionales se pueden localizar en familias, escuelas y en comunidades aisladas²³

3.5 Ciclo infectivo .

El ciclo infectivo se subdivide en varias etapas de las cuales distinguimos entre:

- Adsorción y entrada.
- Replicación y expresión génica.
- Morfogénesis

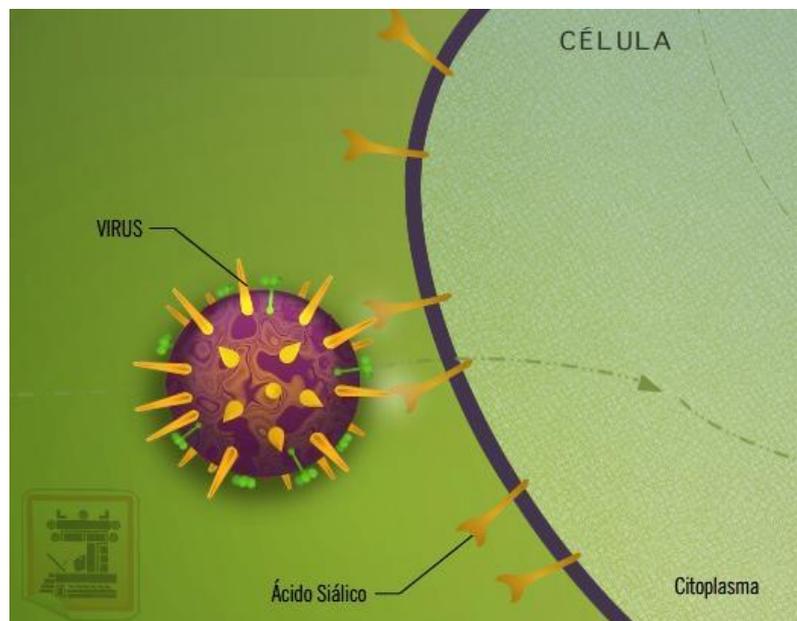
1) Adsorción y entrada del virus:

El virus se une a la célula que va a infectar mediante su proteína HA, esta glicoproteína va a interactuar con los restos de ácido siálico que se encuentran formando parte de las glicoproteínas y glicolípidos que se encuentran formando parte de la membrana. Una vez que el virus se ha enganchado a la membrana este se internaliza por el proceso de endocitosis mediada por receptor, por lo que al final se va a formar una

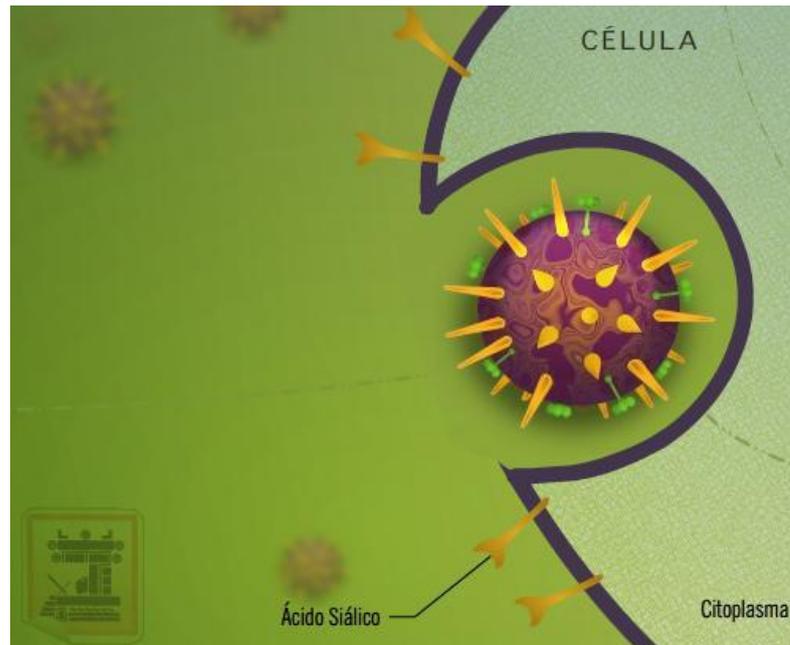
²³ Heli Salgado Reyes *Influenza: actualización de conceptos* , IATREIA / VOL 15/No.4 / DICIEMBRE / 2002

Virus de la influenza A

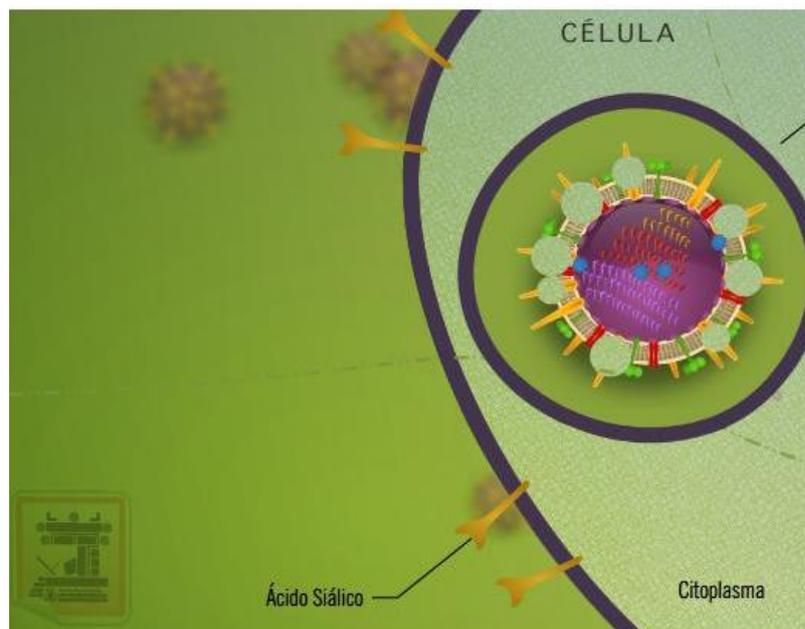
vesícula en la cual en su interior se va a encontrar el virus, esta vesícula se fusiona con los endosomas, por lo tanto se va a producir una acidificación del interior de la vesícula, lo que conduce a un cambio conformacional de la proteína HA, este cambio hace que sea posible la fusión de la membrana que recubre al virión con la membrana de la propia vesícula de tal forma que el virión se va a poner en contacto con el citoplasma de la célula huésped, por todo ello se facilita la liberación de todos los componentes del virión, a entender, los complejos RNPs que se van a encontrar libres de proteína M1.²³



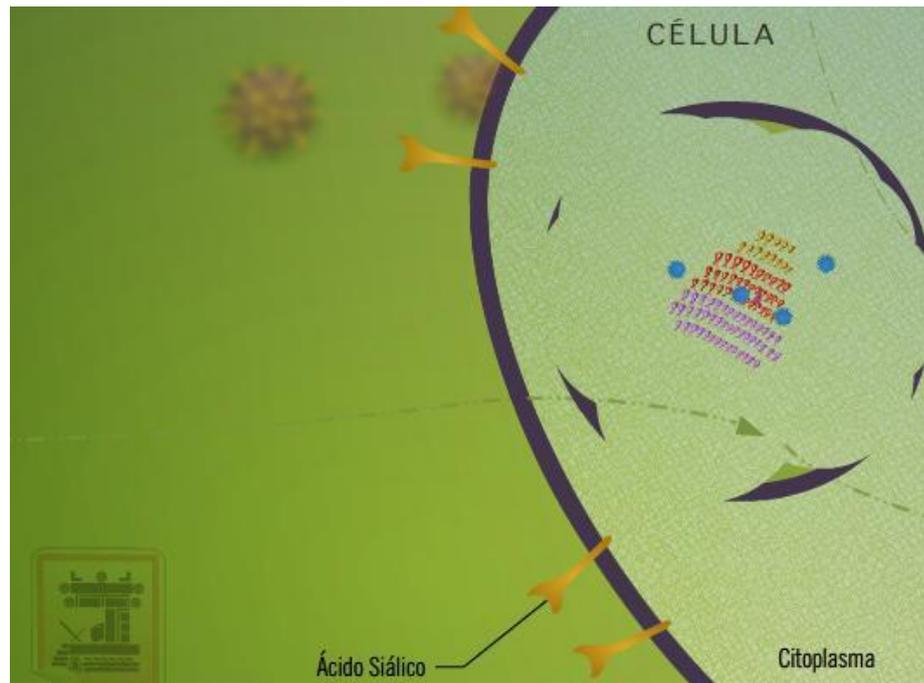
La espícula de Hemaglutinina (HA) del virus se une al receptor que contiene ácido siálico (N-acetilneuramínico) en la superficie de la célula huésped.²⁴



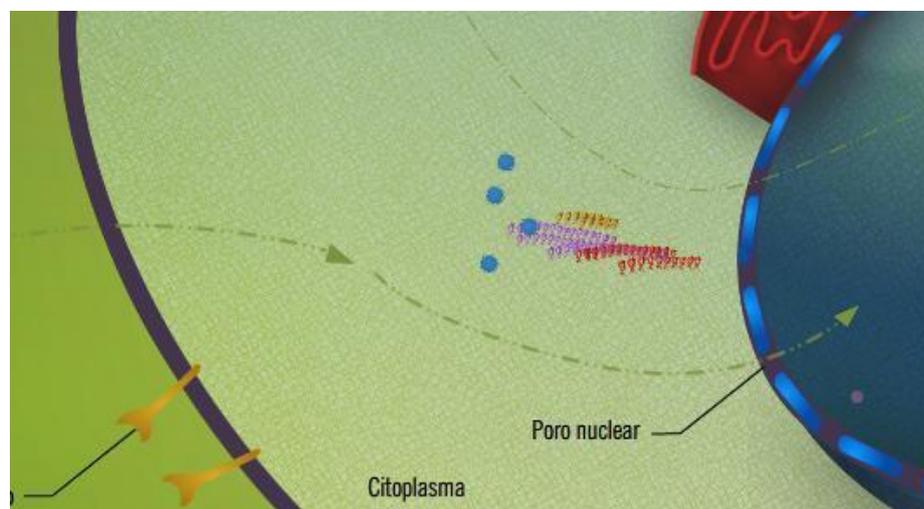
Posteriormente el virus es incorporado a la célula mediante un proceso de endocitosis en vesículas.²⁴



Dichas vesículas se unen a los lisosomas para formar endosomas con un pH ácido, mismo que provoca un cambio conformacional en la proteína HA y la fusión (del péptido de fusión HA2).²⁷



Luego, se pierde la cubierta, liberándose el complejo de ribonucleoproteína nucleocápsida (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. ²⁴



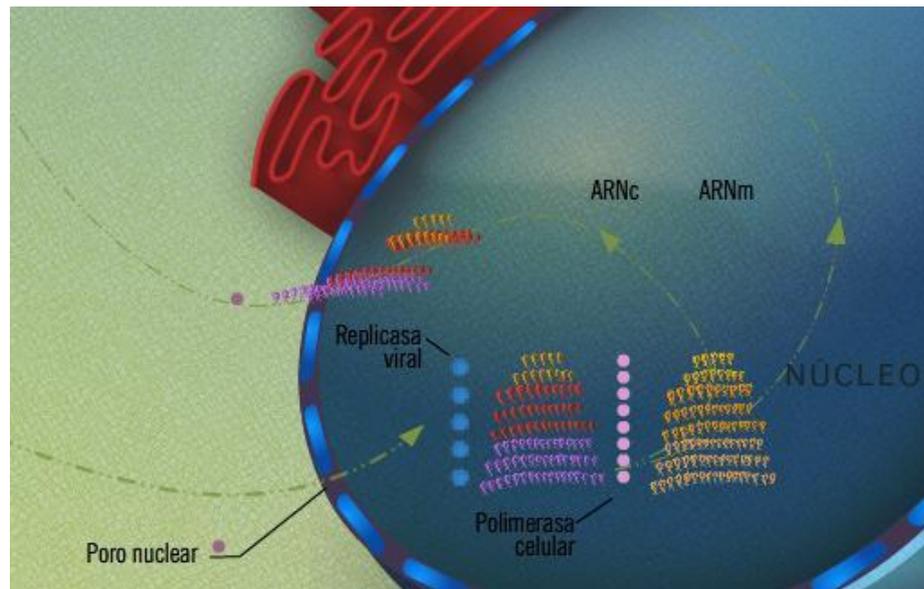
La ribonucleoproteína es transportada a través del poro nuclear hacia el núcleo. ²⁴

2) Replicación y expresión génica.

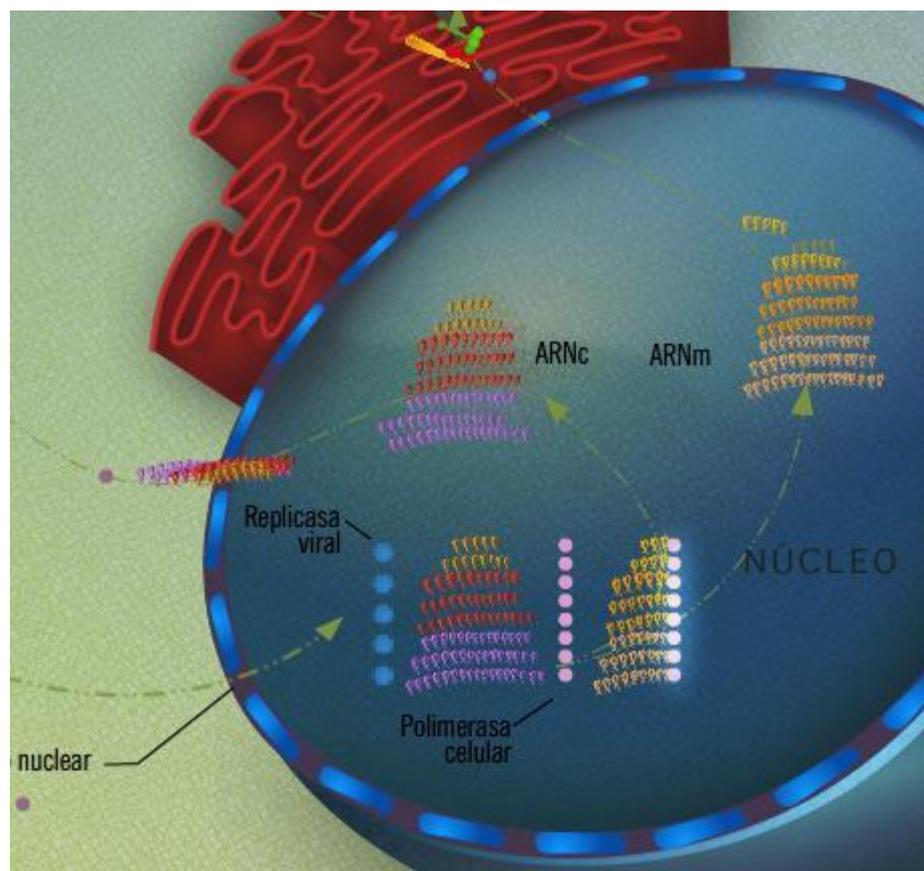
Esta es la fase que más nos interesa, una vez que han sido liberados los complejos RNPs en el citoplasma, estos migran al núcleo de la célula, que es por fin donde se van a producir los fenómenos de replicación y de transcripción del genoma viral. Durante la primera fase que se denomina transcripción primaria, las RNPs entrantes producen de forma exclusiva moléculas de RNAm, que serán traducidas en el citoplasma para dar lugar a las diferentes proteínas virales.

Entre las proteínas de nueva síntesis se encuentran los 4 componentes de los RNPs, que tras su síntesis se acumulan en el núcleo, pues cada uno de ellos contienen señales de localización celular. Llega un momento en la infección en la que las moléculas de RNPs dejan de formar moléculas de RNAm y se ponen a producir moléculas de cRNA. En este cambio de la actividad de las RNPs, la nueva NP que se sintetiza por la nueva síntesis posee ahora una doble implicación, por un lado las moléculas NP se unen a las RNPs, a través del complejo polimerasa y modifican su actividad para que ahora sinteticen cRNA en vez de RNAm, por otro lado es necesario que se acumulen muchas moléculas de NP libre en el núcleo, para que rodeen a la molécula de cRNA para que se puedan formar los cRNPs. Estos complejos de cRNPs servirán por lo tanto como moldes para la síntesis de nuevas moléculas de vRNA, las cuales a su vez van a transcribir para producir más RNAm virales durante lo que se conoce como transcripción secundaria.

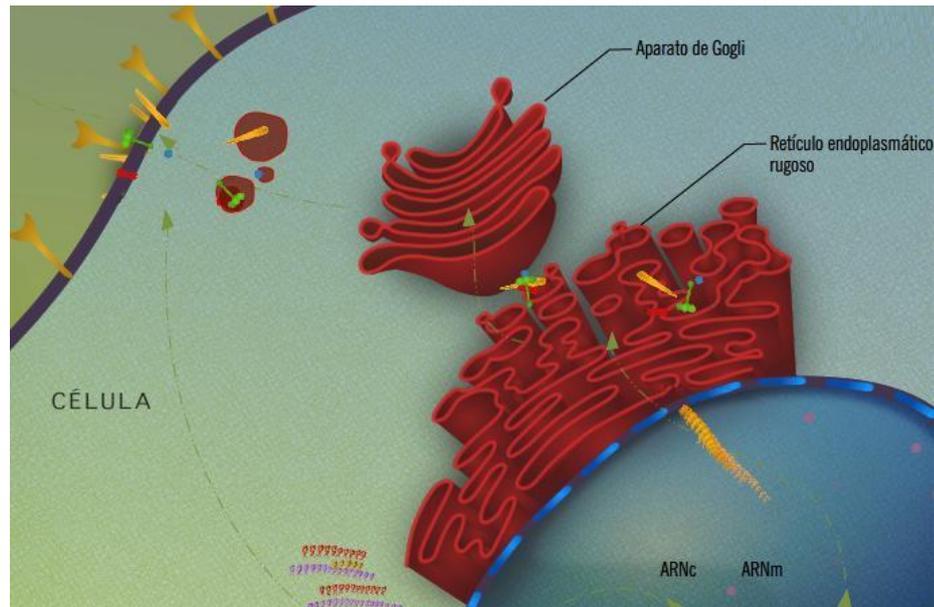
Durante el ciclo lítico se produce una inhibición total de la síntesis de proteínas celulares, de manera que las únicas proteínas que se sintetizan en la célula infectada son las de origen viral¹⁷.



Una vez en el núcleo, el ARN vírico de polaridad negativa (vARN) es copiado como ARN mensajero (rARN) con un mecanismo dependiente-primario.²⁴



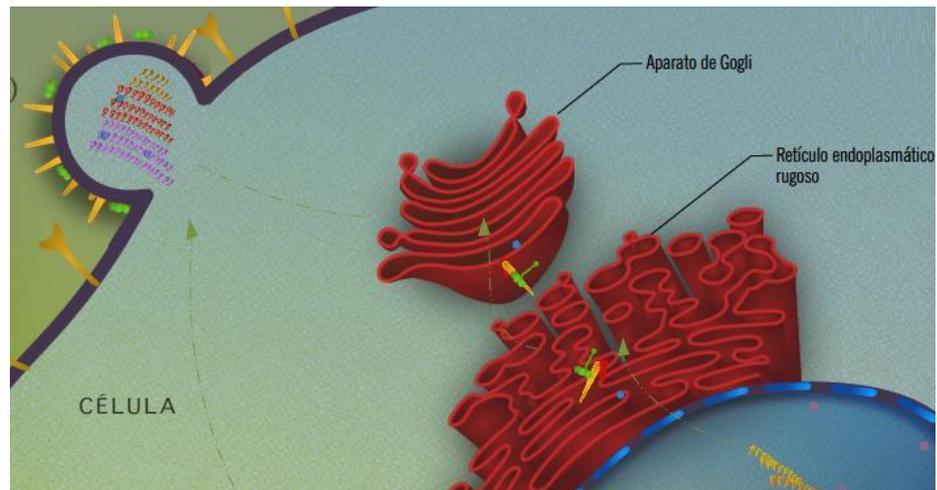
La réplica ocurre a partir de un proceso de dos pasos. Se crea un ARN complementario (cARN), una copia de polaridad positiva del vARN, y este en su momento es utilizado como una plantilla para producir más vARN.²⁴



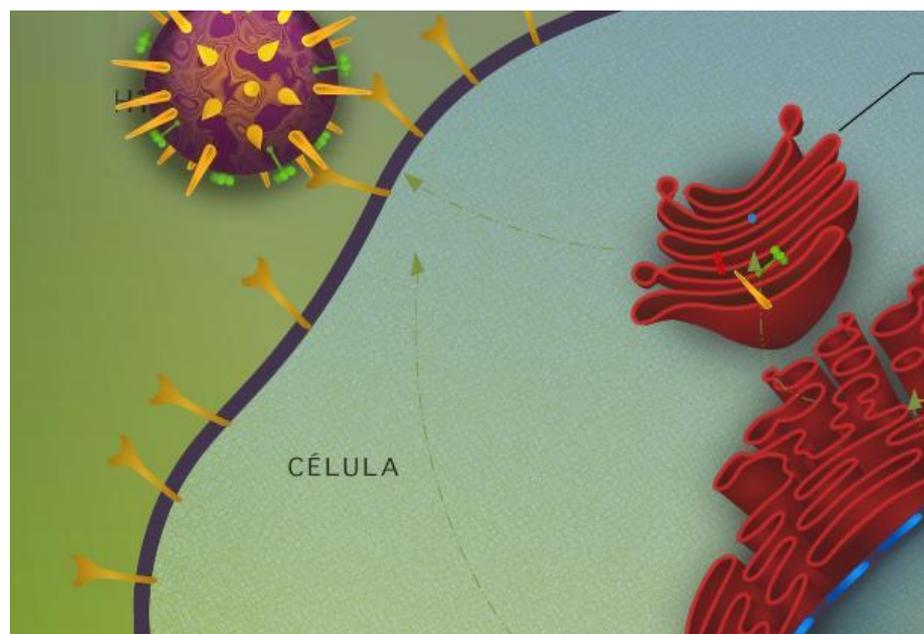
Las proteínas del virus son entonces procesadas y expresadas y eventualmente reunidas con vARNs en sitios de reproducción en la membrana de la célula huésped. ²⁷

3) Morfogénesis.

Los viriones que se producen en una infección se generan por un proceso de gemación que tiene lugar en la membrana plasmática. Por tanto es necesario que los diferentes componentes estructurales del virus (RNPs, proteínas N1, NEP y las proteínas de la envuelta) hayan alcanzado un mismo punto próximo a la membrana citoplasmática, para que se generen partículas infectivas completas. ¹⁷

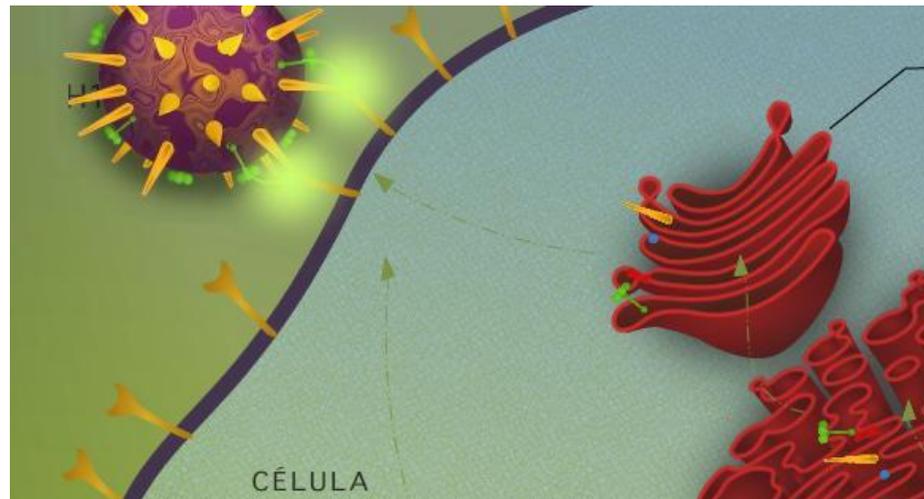


Los complejos proteínicos del virus y las ribonucleoproteínas son reunidas en las nuevas partículas virales formando capullos o brotes en la célula huésped, envueltas en la membrana de la misma.²⁴



Finalmente, las partículas virales constituidas salen de la célula por gemación a partir de la superficie apical de la célula, quedando envueltas por una bicapa lipídica procedente de la célula infectada, conteniendo las glicoproteínas virales de superficie HA, Na y M2.

24



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.²⁷

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 del virus, hacia la membrana plasmática donde ocurre la gemación²⁴.

²⁴ www.cucs.udg.mx/observatorio/index.php?Id=65

Capítulo 4
Manifestaciones clínicas y Complicaciones de la
Influenza.

4.1 Manifestaciones clínicas

4.2 Complicaciones de la infección por virus de Influenza.

4.2.2 Complicaciones no respiratorias.

4.2.1 Complicaciones respiratorias.

4.2.3 Compromiso de sistema nervioso central (SNC).

4.2.4 El síndrome de Guillain-Barré o poliradiculoneuritis aguda.

4.2.5 Compromiso muscular.

4.2.6 Síndrome de Reyé.

4.2.7 Compromiso miocárdico.

4.1 Manifestaciones clínicas.

La clínica que presentan los pacientes por virus influenza es variable según el grupo etáreo al que pertenecen

Manifestación	Porcentaje positivo					OR (95% CI)
	<6 m (n=116)	6-23 m (n=172)	24-59 m (n=135)	>5a (n=82)	total (n=505)	
Fiebre	92	93	96	89	93	
Tracto respiratorio						
Tos	72	85	88	77	81	0.47(0.28-0.79)
Rinorrea	64	54	53	38	53	1.77 (1.13-2.79)
Dificultad respiratoria	46	45	39	41	43	
Neumonía	17	39	39	29	32	0.36 (0.20-0.36)
Sibilancias	10	25	16	16	18	2.03 (1.24-3.32)
Otitis media	3	26	17	4	15	3.47 (2.02-5.99)
Faringitis	3	3	9	24	8	6.18 (2.99-12.76)
Croup	1	6	4	2	4	
Sinusitis	0	3	1	6	2	3.86 (1.02-14.13)
Otros						
Deshidratación	42	33	34	13	32	1.79 (1.13-2.82)
Letargia	32	31	33	21	30	
Naúseas	16	30	39	24	28	
Diarrea	5	12	16	9	11	
Convulsiones	3	13	12	4	9	4.66 (1.83-12.60)
Exantema	4	4	7	6	5	
Conjuntivitis	3	1	4	1	2	

Manifestaciones Clínicas de la Influenza de acuerdo a la edad²⁹

Los adultos y los adolescentes hacen el cuadro clásico de inicio brusco, con fiebre alta (38-40°C) que dura 4 días, acompañado de mialgias, cefalea, calofríos, decaimiento, malestar general y fotofobia. Posterior al inicio de la fiebre, aparece obstrucción nasal, tos no productiva, disfagia, faringitis y rinitis²⁵

Los niños pequeños, en cambio, no hacen el cuadro típico. También pueden presentar fiebre alta (generalmente >39,5°C), con grados variables de compromiso del estado general, rinitis, cefalea y odinofagia.

Los menores de 5 años presentan particularmente anorexia y síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea.

En los recién nacidos el cuadro clínico es muy inespecífico, con fiebre alta, letargia, rechazo alimentario, piel moteada y apneas²⁶

²⁵ Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Editorial Mandell, Douglas and Bennett's, *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. 2000

²⁶ Feigin RD. En: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 1998

En un estudio reciente canadiense, que evaluó las características clínicas de la influenza en la población pediátrica, se describe que la deshidratación es una manifestación frecuente (42%) en menores de 6 meses. Por otra parte, las convulsiones, corresponden al 10% de las consultas en el grupo entre los 6 y los 59 meses y a diferencia de los lactantes y preescolares, los mayores de 5 años presentan, como signo frecuente, la faringitis (24%)²⁷

En una revisión de niños hospitalizados por influenza en Clínica Santa María entre el 2004 al 2007 (en vías de publicación), los síntomas que presentaron fueron principalmente fiebre, tos y coriza (93-76-55% respectivamente) y otros menos frecuentes como síndrome bronquial obstructivo, dificultad respiratoria, náuseas y vómitos, cefaleas, convulsiones, diarrea, dolor abdominal, croup, congestión nasal, conjuntivitis y exantemas.

Estos síntomas no diferencian si la infección es por virus influenza A o B. Sin embargo los síntomas gastrointestinales, en especial los vómitos son más frecuentes en la infección por virus influenza B, al igual como se reporta en la literatura

Además se analizaron las principales causas de hospitalización correspondiendo a dificultad respiratoria (30%) y síndrome febril de difícil manejo (30%). El tercio restante está constituido por convulsiones (10%), deshidratación (7%), hiperémesis (4%), dolor abdominal (4%), miositis (2%).

Consideramos importante destacar a los médicos que atienden niños que durante los meses de influenza, considerar a este agente, en casos clínicos de convulsión febril, y en lactantes menores con síndrome febril y deshidratación.²⁸

4.2 Complicaciones de la infección por virus de Influenza.

La infección por virus influenza puede complicarse de múltiples formas. Para su mejor comprensión se dividen en respiratorias y no respiratorias.

4.2.1 Complicaciones respiratorias.

²⁷ Moore D, Vaudry W, Scheifele D, Halperin S, Déry P, Ford-Jones E, Arishi H, Law B, Lebel M, Saux N, Grimsrud K and Tam T. **Surveillance for Influenza Admissions Among Children Hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program Active Centers, 2003-2004.** Pediatrics 2006

²⁸ Dra. Juanita Zamorano, Dra. Isolda Budnik, **Manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes**, disponible en <http://www.neumologia-pediatria.cl>

Estas constituyen el grupo más importante y más conocido por los pediatras. Estas se pueden clasificar en respiratorias altas, entre las que se incluyen la otitis media y rinosinusitis; y las respiratorias bajas, que incluyen neumonía por virus influenza, sobreinfección bacteriana, neumonía mixta y exacerbación asmática.

El rol de las infecciones bacterianas secundarias en gripe ha sido ampliamente estudiado, las primeras evidencias datan de la epidemia del año 1918, donde se demostró un 50% de hemocultivos positivos a *Streptococcus pneumoniae* en soldados norteamericanos con influenza hasta información reciente en estudios de efectividad de vacuna neumocócica conjugada donde las tasas de hospitalización por gripe fueron 45% mas bajas en niños vacunados²⁹.

En la literatura se estima que entre un 20-30% de los niños con influenza que se manejan en forma ambulatoria, reciben antibióticos durante su evolución.

En la serie de pacientes de la Clínica Santa María, se vió que el 50% de los niños hospitalizados utilizaron antibióticos, principalmente en relación a complicaciones respiratorias.

El compromiso pulmonar fue la principal causa de uso de antibióticos (49,1%), seguido de otitis media aguda (13,2%) y sinusitis (11,3%).

4.2.2 Complicaciones no respiratorias.

Pueden comprometer varios órganos y dar diversas manifestaciones.

4.2.3 Compromiso de sistema nervioso central (SNC).

Existe en la literatura gran cantidad de reportes de patologías de SNC producidas por el virus influenza. Se han descrito convulsiones febriles y afebriles, alteración del nivel de conciencia, síndrome de Guillian Barré, encefalopatía aguda desmielinizante, mielitis transversa, psicosis aguda, síndrome del lóbulo frontal, mutismo, alucinaciones visuales y encefalopatía necrotizante aguda(13). Esta última patología se describió hace 3 años en un brote en Taiwán.

Se asoció a un subtipo de virus influenza A, el H3N2 y hubo 100 niños fallecidos entre el año y los tres años El 90% de los niños presentan el cuadro respiratorio de influenza previo al inicio de los síntomas neurológicos.

²⁹ Klugman K, Madh S, *Neumococal vaccines and flu preparedness*. Science 2007

Luego, evolucionan con un rápido compromiso de conciencia y convulsiones precoces.

Es un cuadro muy semejante al síndrome de Reye, pero a diferencia de éste, los pacientes no presentan hiperamonemia. El estudio de imágenes (RNM) puede evidenciar necrosis talámica bilateral.

4.2.4 El síndrome de Guillain-Barré o poliradiculoneuritis aguda.

Es una enfermedad autoinmunes desencadenada por una infección viral o bacteriana. Se caracteriza por una debilidad simétrica, rápidamente progresiva, de comienzo distal y avance proximal, a veces llegando a afectar la musculatura bulbar respiratoria, y que cursa con pérdida de reflejos osteotendinosos y con signos sensitivos leves o ausentes³⁰.

El LCR muestra una disociación albúmino-citológica, con aumento de proteínas y normalidad celular.

Es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular aguda, con incidencia de 1,3 a 2 por 100.000, y su mortalidad alcanza el 5-15%.

Infecciones precedentes: 2/3 de los casos han padecido una infección del tracto respiratorio o gastrointestinal 1-3 semanas antes .

Los gérmenes causantes más frecuentes, que hay que investigar, son:

1. *Campylobacter jejuni* (26-41% de los casos). Está asociado especialmente a formas axonales y al síndrome de Miller-Fisher. Se puede aislar en las heces hasta varias semanas tras la terminación de la diarrea.
2. *Citomegalovirus* (10-22 %), particularmente frecuente en niñas.
3. *Virus de Epstein-Barr* (10%).
4. *Haemophilus influenzae* (2-13%),
5. *Virus varicela-zoster*.
6. *Mycoplasma pneumoniae*.³¹

³⁰ Van der Meché , Van Doorn PA. **Guillain-Barré and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Immune mechanism and update on current therapies.** Ann Neurol 1995

³¹ Shahar E, and Leiderman M: Outcome of Severe Guillain-Barré **Syndrome in Children: Comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy.** Clinical Neuropharmacol 2003

4.2.5 Compromiso muscular.

La miositis aguda benigna es otra de las complicaciones que puede ocurrir durante una infección por influenza y se asocia con mayor frecuencia a virus influenza B. Afecta a escolares con predominio del sexo masculino entre uno y cinco días luego del inicio de la enfermedad y se manifiesta con mialgias, incapacidad para caminar y edema. Si se toma una creatinquinasa, frecuentemente estará elevada en un rango de 200 a 60000 U. Es probable que esta manifestación se subdiagnostique, ya que en muchos casos los dolores musculares se atribuyen al cuadro clínico clásico. La frecuencia reportada de esta complicación es de hasta un 9%³²

Existe otro cuadro de compromiso muscular más severo, que se ha reportado en adultos producido por virus influenza A, llamado rabdomiolisis severa; que además de las mialgias, presenta mioglobinuria e insuficiencia renal. En la patogenia de esta manifestación, se ha identificado al virus en el músculo y sería éste el responsable de la destrucción de la fibra muscular.

Complicaciones asociadas a influenza
<ul style="list-style-type: none">● Neumonía bacteriana secundaria (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Hemophilus influenzae</i>)● Neumonía viral primaria● Exacerbaciones de bronquitis crónica, asma y otras enfermedades pulmonares● Exacerbaciones de enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva)● Síndrome de Reye● Síndrome de choque tóxico● Encefalopatía/ encefalitis● Muerte

Complicaciones asociadas a Influenza ³⁵

4.2.6 Síndrome de Reyé.

El síndrome de Reyé es una complicación poco frecuente en Chile. Fue descrita en el año 1963 por el Dr. Ralph Douglas Keneth Reyé, quien describió esta patología en niños que presentaban una encefalopatía no inflamatoria (líquido cefalorraquídeo (LCR) normal) asociada a degeneración grasa del hígado.

La definición actual del CDC para el Síndrome de Reyé es en un niño menor de 18 años y que tiene una encefalopatía aguda inflamatoria, sin

³² Jan Hu J, Liang Kao C, Ing Lee P, Ming Cheng C, Yun Lee C, Yi Lu C, Min Huang L. **Clinical Features of Influenza A and B in children and association with myositis.** J Microbiol Inmunol Infect 2004

pleocitosis en el Líquido cefaloraquídeo con una histología hepática característica de degeneración grasa o con aumento de las transaminasas o del amonio mayor a tres veces el valor normal y que no hayan otras causas que la expliquen³³.

No se sabe mucho acerca de la patogenia de esta enfermedad, pero se postula que existiría una patología mitocondrial previa que por acumulación de toxinas, metabolitos de drogas tales como la aspirina o, más manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes frecuentemente, en la fase de convalecencia de una infección viral por virus de la influenza o el virus varicela, desarrollan una insuficiencia hepática, y sintomatología a nivel de sistema nervioso central.

La incidencia a nivel mundial del Síndrome de Reyé ha disminuido en los últimos 20 años, presento la mas alta a fines de los años 70's y principio de los 80'.

Algunos postulan que este hecho se debería a la reducción de la ingesta de aspirina en la población pediátrica y otros lo explican por la efectividad del diagnóstico precoz de enfermedades metabólicas, pero aún es un tema incierto y poco claro.

La relación de esta enfermedad con el consumo de aspirina es dudosa. Hay reportes de síndrome de Reyé que apoyan esta asociación en varios países, como entre los que se encuentra Estados Unidos con 27 casos reportados y antecedente de uso de aspirina en un 94% de ellos, Tailandia con 73 casos reportados y antecedente de uso de aspirina en un 71% de ellos, Irlanda con 23 casos reportados y antecedente de uso de aspirina en un 61% de ellos, entre otros. Pero por otra parte, hay países como es el caso de la India, en el que hay 71 casos reportados y ninguno con antecedente de uso de aspirina³⁴.

Nuevos metanálisis no han logrado determinar la asociación del síndrome de Reyé con el uso de aspirina y con infección por influenza. Concluyen que aparentemente la relación causa efecto entre la aspirina y el Síndrome de Reyé en los niños, no se soporta todavía bajo ninguna evidencia clara. De todas formas es un hecho que en Chile el Síndrome de Reyé prácticamente ha desaparecido desde la suspensión del uso de aspirina en la población pediátrica.

Se divide en cuatro esta dos clínicos:

³³ Schror K. *Aspirin and Reye Syndrome: A Review of the Evidence*. *Pediatr Drugs* 2007

³⁴ James S. *Review of Aspirin/Reye's Syndrome*. *Warning Statement* 2004

ESTADO I: Hay vómito, letargia y somnolencia cuando el paciente está convalescente de una infección vírica. Las pruebas de función hepática están alteradas, biopsia hepática: anormal, el E. E.G. muestra actividad THETA.

ESTADO II: Hay desorientación, delirio, hiperventilación e hipereflexia. Las pruebas de función hepática son anormales, el E.E.G. muestra ondas DELTA.

ESTADO III: Hay embotamiento y coma, pruebas defunción hepática: anormales, el E.E.G. muestra voltaje elevado con actividad rítmica o arrítmica.

ESTADO IV: Hay coma profundo con actividad de descerebración, las pruebas de función hepática presentan mínima disfunción, el E.E.G. muestra la actividad DELTA es de bajo voltaje o se presenta en salvas de breve duración.

ESTADO V: Hay convulsiones, pérdida de reflejos profundos y superficiales y paro respiratorio, las pruebas de función hepática son normales el E.E.G. es isoeléctrico³⁵.

Estadificación clínica del Síndrome de Reye

Grado	Síntomas al ingreso
I	El niño está tranquilo, letárgico y somnoliento, con vómitos y datos de laboratorio de disfunción hepática
II	Letargia profunda, confusión, delirio, agitación, hiperventilación, hiperreflexia
III	Obnubilación, rigidez de decorticación, reflejo fotomotor intacto.
IV	Convulsiones, coma en evolución, rigidez de descerebración, pérdida de los reflejos oculocefálicos, pupilas arreactivas
V	Coma, abolición de los reflejos tendinosos profundos, parada respiratoria, pupilas dilatadas, flacidez, descerebración, EEG isoelectrico

Estados clínicos del Síndrome de Reye .³⁶

³⁵ Bolaños Rodolfo - Villegas Jorge . Síndrome de Reye's. Acta Pediátrica de México. Vol. 5 No. 4. 1984

³⁶ Dra. Aniuska Sutil Rosas Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo, **Síndrome de Reye**, Caracas Venezuela, Octubre 2002

4.2.7 Compromiso del miocardio.

La miocarditis, es otra de las complicaciones poco frecuentes producidas por el virus influenza. La literatura presenta evidencia contradictoria en cuanto a este tema. Estudios recientes en 156 adultos en que se utilizó troponina como marcador de destrucción del miocardio, no encontró presencia de miocarditis en pacientes adultos con influenza³⁷

En cambio, otros reportes esporádicos en la literatura canadiense y norteamericana, han reportado casos de fallecimiento por miocarditis por virus influenza

Sus manifestaciones clínicas no siempre son tan claras como en los adultos, lo que obligan al clínico a solicitar la confirmación a través de técnicas rápidas, especialmente en cuadros de convulsiones febriles, síndrome febril sin foco y faringitis durante los meses de circulación del virus influenza.

La sobreinfección bacteriana constituye la complicación mas frecuente y *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente. La disponibilidad actual de vacunas antiinfluenza y neumocóccicas conjugadas y de antivirales, constituyen herramientas útiles en la prevención y el manejo de esta infección.²³

Sistema	Complicación
Respiratorio	Superior: Otitis media, sinusitis, conjuntivitis, laringotraqueitis, bronquitis aguda (Croup) Inferior: Bronquitis, Bronquiolitis, Neumonía
Cardiovascular	Pericarditis Miocarditis Complicaciones de enfermedades pre-existentes
Muscular	Rabdomiositis Rabdomiolisis
Neurológico	Encefalitis Síndrome de Reye Guillian Barre Mielitis transversa
Multi-sistémico	Síndrome de shock tóxico Muerte súbita

Cuadro de complicaciones de la Influenza por sistemas, Tomado del Plan Canadiense de Influenza Pandémica³²

³⁷ Greaves Kim, Oxford John, Price Christopher, Clarke Geraldine, Crake Tom. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: Measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. Arch Med Inter 2003

Capítulo 5

Diagnóstico.

5.1 Diagnóstico de la influenza

5.1.1 Valor del diagnóstico clínico.

5.1.2 Caso sospechoso.

5.1.3 Caso probable.

5.1.4 Caso confirmado.

5.1.5 Caso descartado

5.2 Criterios de diagnóstico.

5.2.1 Diagnóstico diferencial.

5.3 Exámenes auxiliares de patología clínica

5.4 Diagnóstico por laboratorio.

5.5 Modo de transmisión.

5.5.1 Período de transmisibilidad

5.1 Diagnóstico de la influenza.

Existen un grupo importante de infecciones ocasionadas por otros agentes infecciosos cuya presentación es similar a la influenza. Estas incluyen: infección por el virus sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, rinovirus, Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae y Legionella pneumophila y el síndrome agudo respiratorio y severo .

5.1.1 Valor del diagnóstico clínico.

Las definiciones clínicas para diagnosticar influenza varían de entre 63 a 78% de sensibilidad y de 55 a 71% de especificidad, tomando como estándar de oro el cultivo viral. Estos criterios clínicos generalmente incluyen la presencia de fiebre elevada de inicio abrupto, gran ataque al estado general hasta llegar a la postración, cefalea, mialgias y calosfríos. No obstante, la sensibilidad y el valor predictivo de estos criterios diagnósticos pueden variar dependiendo del grado de circulación de otros patógenos respiratorios y del grado de actividad de la influenza.

5.1.2 Caso sospechoso.

Se considera a quien cumpla alguna de las siguientes condiciones:

Persona con fiebre mayor de 38 °C acompañada de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

ADULTOS:

Dificultad para respirar

Aumento de la frecuencia respiratoria o Más de 20 respiraciones por minuto.

Vómitos o diarrea persistente

Trastornos del estado de conciencia³⁸

NIÑOS/AS:

Dificultad para respirar

Aumento de la frecuencia respiratoria:

³⁸ Dr. Celso Cerezo, *Respuesta ante una pandemia de Influenza A (H1N1)*, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Guatemala, Mayo 2009

Menores de 2 meses más de 60 respiraciones por minuto.
Entre 2 y 11 meses más de 50 respiraciones por minuto.
Entre 1 y 5 años: más de 40 respiraciones por minuto.

Rechazo de la vía oral

Trastorno del estado de conciencia (tendencia al sueño)

- Estuvo en los 7 días previos al inicio de su enfermedad en una zona con casos confirmados de infección por virus de influenza A H1N1.

- Tuvo contacto cercano con un caso confirmado de infección con virus de influenza .

5.1.3 Caso probable.

Un caso sospechoso con resultado de prueba de Influenza positiva para influenza A, pero no subtipificado por los reactivos comúnmente utilizados para detectar la infección por el virus de la influenza estacional.

Persona que murió a causa de una infección respiratoria aguda inexplicada y con nexo epidemiológico con un caso probable o un caso confirmado.

5.1.4 Caso confirmado.

Persona con una prueba de laboratorio confirmatoria de infección con virus de influenza A H1N1 en un laboratorio de referencia nacional, por una o más de las siguientes pruebas:

- RT-PCR en tiempo real. (Reacción de la Cadena de Polimerasa en Transcripción Reversa).

- Cultivo viral.

5.1.5 Caso descartado

Todo caso sospechoso o caso probable que luego de la investigación epidemiológica y de laboratorio tiene resultados negativos a la presencia de virus Influenza .

5.2 Criterios de diagnóstico:

· Epidemiológico: Toda persona con enfermedad respiratoria aguda leve o grave, de países o territorios en los cuales se ha detectado el virus de la Influenza .

- Clínico: Cuadro general o respiratorio agudo y grave, caracterizado generalmente por: fiebre alta acompañado de tos, dolor de garganta o rinorrea.
- Radiológico: Presentación de infiltrados o consolidación lobar o segmentaria con broncograma aéreo.
- Viroológico: La confirmación laboratorial de la Influenza requiere al menos uno de los siguientes:

a) Un análisis de RT PCR en tiempo real de la Influenza positivo.

b) Un cultivo viral positivo.

5.2.1 Diagnóstico diferencial.

Para el diagnóstico diferencial pueden considerarse las siguientes entidades clínicas:

- Influenza estacional
- Neumonía bacteriana
- Neumonía viral (por otros agentes)
- Bronquitis aguda
- Bronquiolitis
- Resfriado común
- Crisis asmática

Prueba	Tiempo para la obtención de resultados	Interpretación	Observaciones
Detección de antígeno (Inmunofluorescencia)	48-72 horas	Se identifica los siguientes virus respiratorios: Influenza A y B, adenovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, virus sincicial respiratorio	Requiere microscopio de fluorescencia y pericia en la lectura. Disponible también en Laboratorios Regionales
Molecular (RT – PCR tiempo real)	48-72 horas	Subtipificación del virus Influenza: A/H1, A/H2, A/H3, A/H5, B	Requiere pericia y equipos de alto costo.
Cultivo (aislamiento y tipificación viral)	14 días	Subtipificación del virus influenza por inhibición de la hemaglutinación (kit reactivo WHO)	Prueba Gold Standard. Requiere pericia. Permite la obtención de cepas para estudios y vacuna

El diagnóstico específico para Influenza A H1 N1, es mediante RT-PCR en tiempo real y cultivo viral.⁴⁰

5.3 Exámenes auxiliares de patología clínica

De Imágenes

Los siguientes cambios radiográficos, suelen estar presentes siete días después del inicio de la fiebre (rango de 3 a 17 días).

- Infiltrados difusos, multifocales o desiguales
- Infiltrado intersticial
- Consolidación lobar o segmentaria con broncograma aéreo

De Exámenes Auxiliares Complementarios

- Hemograma: leucopenia (linfopenia), y trombocitopenia leve a moderada.
- Bioquímica: Puede encontrarse hiperglicemia, creatinina elevada y elevación de la aminotransferasa.

Pueden ser necesarios además otros exámenes en función del estado clínico del paciente y del criterio médico³⁹

5.4 Diagnóstico por Laboratorio.

La confirmación diagnóstica por laboratorio de la influenza puede llevarse a cabo por el aislamiento del virus en muestras de exudado faríngeo o nasofaríngeo obtenido dentro de los primeros 3 días del inicio de síntomas. Se considera al cultivo viral como el estándar de oro seguido de confirmación por inhibición de la hemoaglutinación. El cultivo viral permite además que el virus sea tipificado y caracterizado antigénicamente. Los medios de cultivo utilizados son huevos embrionados de gallina o el cultivo de riñón canino de Madin-Darby, el riñón de chimpancé y varios otros. Se puede también realizar el diagnóstico por determinaciones serológicas al mostrar un incremento de cuatro veces en la titulación de anticuerpos contra influenza.

El suero en la fase de convalecencia es preferible obtenerlo entre los días 10 a 21 del inicio del cuadro. Las técnicas serológicas más frecuentemente empleadas son las de fijación de complemento y la inhibición por hemoaglutinación. Finalmente existen 6 diferentes tipos de pruebas de diagnóstico rápido para los antígenos de influenza, los cuales

³⁹ HOSPITAL DE EMERGENCIAS “JOSE CASIMIRO ULLOA” OFICINA DE EPIDEMIOLOGIA Y SALUD AMBIENTAL, **GUÍA TÉCNICA: “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INFLUENZA POR VIRUS A H1N1”**

tienen una sensibilidad que varía de 40 a 100% y una especificidad de 52 a 100%. Recientemente se han utilizado técnicas moleculares como la transcripción reversa seguida de amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR), las cuales han demostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad y posiblemente sustituyan al cultivo como el estándar de oro de la confirmación diagnóstica de la influenza .

5.5 Modo de transmisión.

La transmisión principal se da a través de micro partículas en el aire, con mayor frecuencia en los grupos de personas aglomeradas en espacios cerrados, las cuales son generadas primariamente por la tos, estornudos o el aliento del enfermo; estas partículas se pueden depositar en la mucosa nasal y oral. Las partículas menores de 5µm. se evaporan rápidamente y el residuo seco (núcleo de la partícula) se asienta lentamente; si existe viento a su alrededor pueden permanecer en el aire o ser depositadas a distancias no mayor de un metro para su transmisión.

También puede haber transmisión por contacto directo, por contacto piel con piel o con fluidos de individuos colonizados; y transmisión indirecta a través de objetos intermediarios tales como equipo médico, artículos personales, ropa, manos que no fueron lavadas o guantes que no se desecharon entre la atención de pacientes. Dependiendo de la naturaleza del material del objeto el virus de la *Influenza* puede sobrevivir distinto tiempo. En material no poroso como el metal o plástico hasta 48 horas, en material poroso como el papel o tela hasta 12 horas y en las manos hasta 5 minutos.

Para los casos de *Influenza A (H1N1)*: la transmisión se da por contacto directo con personas infectadas por el virus. El modo de transmisión entre humanos se da a través de secreciones respiratorias y objetos contaminados, contacto directo con enfermos.

5.5.1 Período de transmisibilidad.

Con la influenza estacional, los estudios han demostrado que las personas pueden transmitir la infección desde el primer día antes de que se manifiesten los síntomas hasta 7 días después de que pase la enfermedad, los niños especialmente los más pequeños, pueden ser infecciosos durante periodos mas largos. Sin embargo en estas directrices el periodo infeccioso se define como un día antes de la aparición de los síntomas en la persona hasta 7 días después⁴⁰.

⁴⁰ Oficina Regional para Centro América, Panamá y República Dominicana, Centro para El Control y prevención de Enfermedades, CDC/CAP <http://www.cdc-cap.org>; Directrices provisionales, ***Uso de medicamentos antivirales en pacientes con infección por el virus nuevo de la influenza A(H1N1) y contactos cercanos,***

Capítulo 6 Tratamiento.

6.1 Prevención.

6.2 Vacunas .

6.2.1 Vacunas disponibles para el control de influenza .

6.3 Uso de fármacos antivirales en influenza .

6.3.1 Inhibidores de proteína M2.

6.4 Inhibidores de la Neuroaminidasa.

6.4.1 Oseltamivir.

6.4.2 Zanamivir.

6.5 Tratamiento Sintomático.

6.6 Medidas preventivas .

6.6.1 Acciones Básicas en servicios de salud.

6.6.2 Tabla de decisión .

6.1 Prevención.

En 1940, Burnet descubrió que el virus de la influenza crecía en huevos embrionados de gallina. Este hallazgo permitió estudiar las características del virus y del desarrollo de vacunas inactivadas. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los cincuenta cuando se demostró la eficacia protectora de las vacunas inactivadas. A pesar de que la disponibilidad, calidad y uso de la vacuna de influenza inactivada se ha incrementado importantemente, se considera que sigue siendo una vacuna poco utilizada en la mayoría de los países y por lo tanto la influenza continua siendo una enfermedad infecciosa sin control.

El desarrollo de vacunas para el control de la influenza se basó en observaciones que demostraron que la infección aguda se asocia a la producción de anticuerpos que confieren resistencia a la reinfección y debido a que los niveles de anticuerpos circulantes similares a los observados en pacientes en la fase de convalecencia pueden ser obtenidos mediante la vacunación. Actualmente, la vacunación anual de personas en grupos de alto riesgo de desarrollar complicaciones y sus contactos representa la principal estrategia para reducir el impacto de la influenza. Para este efecto, se utiliza principalmente a la vacuna inactivada trivalente por su eficacia y baja reactogenicidad. Según estudios recientes, la vacunación contra influenza puede prevenir 72% de las hospitalizaciones y 87% de las muertes provocadas por esta enfermedad. La vacuna trivalente se prepara cada año con 2 cepas de influenza A (H3N2 y H1N1) y con una cepa de influenza B dependiendo de la presencia de las cepas circulantes. Recientemente, también se ha utilizado con buen éxito a la vacuna de virus vivos atenuados la cual es administrada por vía intranasal

Esta preparación comercial de la vacuna se ha recomendado principalmente en personas sanas entre los 5 y 49 años de edad. Sin embargo, esta vacuna no se recomienda utilizar en personas con asma o enfermedades pulmonares crónicas, mujeres embarazadas, personas con historia de Síndrome de Guillain-Barré, niños y adolescentes que reciben salicilatos por el riesgo de desarrollar Síndrome de Reye y en individuos inmunodeprimidos.

6.2 Vacunas .

La estrategia para prevenir la FLU ha sido utilizar vacunas trivalentes que contienen las cepas o los antígenos HA y NA que con mayor probabilidad afectarán a la población en la siguiente temporada de FLU; toda vacuna anti FLU incluye, año tras año, una cepa de FLU A (H1N1), una cepa de FLU A (H3N2) y una cepa de FLU B.

La concentración de anticuerpos protectores se alcanza a los 10-14 días de efectuada la vacunación. Se producen anticuerpos séricos y locales (IgAs), frente al subtipo de HA y NA que contengan los virus vaccinales.

La eficacia de las vacunas varía en función de la edad y el estado inmunológico del individuo, así como de la similitud entre las cepas contenidas en la vacuna y las circulantes. Cuando las cepas vaccinales y las circulantes son antigénicamente similares, la vacunación previene la enfermedad en aproximadamente 70 a 90% de los individuos sanos vacunados, bajo 65 años de edad.

Gracias al sistema mundial de vigilancia de FLU implementado por la OMS (FluNet), y que cuenta en la actualidad con 110 centros centinelas representantes de los distintos continentes y 4 centros de análisis de la información, año a año se alcanza una mayor homología entre las cepas de virus FLU circulantes y la composición de la vacuna; en el decenio 1990/91 -2000/2001 esta identidad fue de 92%⁴¹

6.2.1 Vacunas disponibles para el control de influenza

Las vacunas actualmente disponibles contienen virus inactivado, virus vivo atenuado o son virosomales.

Vacunas inactivadas. Las vacunas tradicionalmente usadas contra la FLU corresponden a vacunas inactivadas. Inicialmente eran elaboradas con el virus completo inactivado y posteriormente se han desarrollado vacunas más purificadas, ya sea con fragmentos del virus (vacunas particuladas o split vaccines) o con antígenos purificados, conocidas como vacunas de sub-unidades. El comportamiento de las vacunas inactivadas fraccionadas o de sub-unidades es similar, en términos de inmunogenicidad, eficacia, reactogenicidad y seguridad⁴²

Efectos adversos: Las vacunas actuales contienen fragmentos virales por lo que no reproducen la enfermedad. Una proporción variable de los vacunados presentan efectos adversos como enrojecimiento en el sitio de aplicación (10-64%), dolor y tumefacción local (20-28%), fiebre, mialgias y decaimiento (4- 25%).

Los efectos adversos serios como reacciones de hipersensibilidad y encefalitis son de muy baja frecuencia, el S. de Guillain Barré se presenta en 1 caso por 1 millón de vacunados. La anafilaxia se observa con mayor frecuencia en personas con alergia grave (tipo hipersensibilidad inmediata) al huevo.

Contraindicaciones: Existe contraindicación de la vacuna en lactantes bajo 6 meses de edad, personas con antecedente de reacciones graves

⁴¹ Kitler M E, Gavino P, Lavanchy D. ***Influenza and the work of the World Health Organization.*** Vaccine 2002; 20: S5-S14.

⁴² Nichol K. ***The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines.*** Vaccine 2003; 21: 1769- 75.

relacionadas a vacuna antigripal, anafilaxia conocida al huevo o a algún componente de la vacuna. Se recomienda, por precaución general, posponer la vacunación de mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación y en sujetos con cuadros febriles.

Vacuna atenuada nasal. Esta vacuna es elaborada con una cepa de influenza adaptada al frío, que tiene la capacidad de replicarse efectivamente a temperaturas de 25°C (vía respiratoria alta) y restringir su replicación a temperatura de 37°C o mayor, lo que limita su replicación en el tracto respiratorio inferior. Se administra por vía nasal.

Las ventajas de esta vacuna, comparada con la vacuna inactivada, son la posibilidad de generar una respuesta inmune más amplia, tanto en la mucosa respiratoria como sistémica (anticuerpos de tipo IgAs, linfocitos T citotóxicos y anticuerpos séricos); la facilidad de administración y la mayor aceptación de la población por su uso no inyectable.

Eficacia: Varios estudios que han comparado esta vacuna con la inactivada parenteral, han mostrado resultados similares en términos de eficacia, en la reducción de los episodios de influenza en adultos y en niños, reducción de 97,5% en los cuadros de OMA en niños y la reducción de las enfermedades respiratorias febriles y el ausentismo laboral en adultos⁴³

La eficacia en niños, luego de dos dosis, varía entre 91 y 95% para FLU A (H3N2) y FLU B49, y en adultos entre 58 y 85%.

Efectos adversos: Los efectos colaterales reportados han sido menores y consisten en síntomas respiratorios altos en 10 a 15% de los vacunados.

En general, la vacuna ha demostrado un buen perfil de seguridad en adultos, niños y adolescentes. Sin embargo, en el grupo de niños entre 18 y 35 meses se encontró un mayor riesgo de hiper-reactividad de la vía aérea⁴⁴.

Indicaciones: La vacuna es elaborada por MedImmune Vaccines, E.U.A., y fue registrada con el nombre comercial de Flumist[®], licenciada para su uso en junio de 2003 para personas sanas entre 5 y 49 años.

El Comité Consultivo para la Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) de E.U.A., recomendó en septiembre del 2003 su uso en personas sanas entre 5 y 49 años, incluyendo aquellas en contacto cercano con sujetos de riesgo y aquellos que desean evitar un episodio de FLU. Bajo los 5

⁴³ Neuzil K M, Dupont W D, Wright P F, Edwards K M. ***Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience.*** *Pediatr Infect Dis J* 2001

⁴⁴ Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen R T, Linder T et al. ***Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland.*** *N Engl J Med* 2004

años de edad, el ACIP prefirió no recomendar esta vacuna, pese a demostrar eficacia, hasta tener mayores antecedentes sobre su seguridad. Por la posibilidad de transmisión a pacientes inmunocomprometidos, se recomendó preferir el uso de la vacuna inactivada parenteral para los contactos cercanos de personas con alteraciones inmunológicas⁴⁵.

Vacuna inactivada nasal. Es una vacuna elaborada por Berna Biotech. Utiliza como adyuvante la enterotoxina termolábil de *Escherichia coli*, uno de los adyuvantes de vacunas más potentes conocidos.

Los estudios iniciales de esta vacuna en 1.218 voluntarios mostraron un buen perfil de seguridad, sin reportes de efectos adversos serios durante cuatro temporadas (1996-2000). Fue licenciada para su uso en Suiza en el año 2000, constituyéndose como la primera vacuna licenciada de uso nasal. Sin embargo, en el primer año de uso masivo se reportaron casos de parálisis facial en individuos vacunados, lo que motivó su retiro del mercado. Un estudio de caso control, demostró clara asociación de la parálisis facial o parálisis de Bell con el uso de la vacuna.²⁵ A pesar de no haber pruebas aún concluyentes, se ha planteado que la causa de este efecto adverso sería la toxina usada como adyuvante.

Vacuna virosomal. Las vacunas de virosomas son obtenidas al intercalar HA en liposomas, induciendo una mayor respuesta inmunogénica. Los virosomas son vesículas lipídicas de 150 nanomicrones. de diámetro, con espículas de HA del virus FLU colocadas sobre la superficie. La unión de HA a las células presentadoras de antígeno provoca la fagocitosis de los virosomas y antígenos asociados, imitando así la vía natural de la infección. Los virosomas son biológicamente degradables y no causan reacciones inflamatorias indeseables en el sitio de la inyección. Está disponible una formulación, desde el año 1997, que ha demostrado ser altamente inmunogénica y segura en ancianos; en niños ha sido evaluada en pacientes sanos y con fibrosis quística⁴⁶.

Vacunas antiinfluenza aviar. El desarrollo de vacunas para la FLU aviar se ha visto limitado enormemente por el hecho que estas cepas no pueden ser desarrolladas en huevos embrionados. Hasta la fecha se ha encontrado sólo un virus aviar capaz de desarrollarse en huevo, la cepa A/Duck/Singapore/97, H5N3. No se ha encontrado alguna cepa semilla

⁴⁵ Leonor Jofré M., Cecilia Perret P., Jeannette Dabanch P., Katia Abarca V., Roberto Olivares C.1, Vivian Luchsinger F., Ximena Aguilera S., Viviana Sotomayor P. y Andrea Olea N. ***Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia***, Rev Chil Infect 2005; 22 (1).

⁴⁶ Stephenson I, Nicholson K, Wood J, Zambon M, Katz J. ***Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic***. Lancet Infect Dis 2004

para H5N1. Por ello se han buscado otras estrategias de elaboración de vacunas para FLU aviar, a través de técnicas de ingeniería genética²⁶.

La vacuna se administra por vía intramuscular en región deltoidea, sin embargo, en niños menores de 6 años se prefiere vacunar en el aspecto anterolateral del muslo. Los efectos adversos temporalmente asociados a la vacunación más frecuentemente encontrados en adultos es dolor en el sitio de vacunación, afectando aproximadamente 10 a 64% de los pacientes y durando aproximadamente dos días. Estas reacciones locales varían de leves a moderadas. También pueden ocurrir reacciones sistémicas, como fiebre, debilidad, mialgias y que afectan principalmente a personas que no habían sido previamente inmunizadas. Estas reacciones ocurren 6 a 12 horas después de la vacunación y pueden persistir por 1 o 2 días. En ocasiones puede asociarse la vacunación al Síndrome de Guillain-Barré.

Las contraindicaciones para la vacunación incluyen alergia al huevo u a otros componentes de la vacuna. Aquellas personas que cursan con un cuadro febril agudo no deben ser vacunadas hasta que sus síntomas mejoren. El timerosal es un compuesto mercuríco que se utiliza como preservativo en la vacuna contra influenza.

Debido a controversias relacionadas a su toxicidad, se ha disminuido su concentración en muchas de las preparaciones comercialmente disponibles actualmente de la vacuna. No obstante, no existe evidencia científica o epidemiológica sólida de su potencial toxicidad.

6.3 Uso de fármacos antivirales en influenza

Se encuentran licenciados dos tipos de fármacos anti FLU, clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción: inhibidores de la proteína M2 e inhibidores de neuraminidasa (INA).

6.3.1 Inhibidores de proteína M2

Los representantes de este grupo son amantadina y rimantadina, ambas disponibles desde hace más de 40 años. Son aminas tricíclicas simétricas que inhiben la replicación de virus FLU a bajas dosis (< 1,0 µg/ml). El mecanismo de acción es la inhibición del canal iónico de la proteína M2, impidiendo la liberación del virus al citoplasma; así se detiene el proceso de replicación.

Son activos sólo contra el virus FLU A debido a que el virus FLU B no posee proteína M2. La amantadina actúa en los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 y en el subtipo H5.

Se concentran bien en el tracto respiratorio superior y a bajas concentraciones inhiben la función de canal de la proteína M2, con lo que impiden el desnudamiento y el ensamblaje viral que sigue a la endocitosis. En el subtipo H7 sólo inhiben el ensamblaje viral.

El uso de estos antivirales genera resistencia que puede alcanzar hasta 30% de los pacientes, apareciendo alrededor de los 2 a 4 días de iniciada la terapia. La resistencia se debe a cambios aminoacídicos de la proteína M2 que impiden la unión con el antiviral. La resistencia natural es rara, ocurre en menos del 1% de la población general. La aparición de resistencia en pacientes inmunocomprometidos podría ser más frecuente, debido a que tienen una excreción prolongada del virus. Teóricamente se asume que habría un mayor riesgo de transmisión de cepas resistentes a sus contactos. No se ha documentado mayor virulencia de las cepas con resistencia a amantadina.

Ambos antivirales tienen una buena biodisponibilidad oral. Amantadina se elimina por vía urinaria, con una vida media de 12 a 18 horas. Requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, para disminuir el riesgo de efectos adversos. Rimantadina tiene una vida media de 24 a 36 horas, es metabolizada en el hígado y se excreta posteriormente por la orina, un 25% queda sin metabolizar. Requiere también el ajuste de dosis en pacientes en insuficiencia renal o hepática.

Amantadina estimula la liberación de catecolaminas, lo que explica los efectos colaterales en el SNC como ansiedad, depresión, insomnio, confusión, enlentecimiento y mareos; tiene además efectos colinérgicos, por lo que puede causar sequedad de la boca y midriasis. En altas concentraciones plasmáticas puede inducir alucinaciones y convulsiones. La rimantadina tiene menos efectos adversos.⁴⁰

Eficacia: Tanto amantadina como rimantadina son efectivas para la prevención y tratamiento de FLU A. Múltiples estudios durante las epidemias de los años 1968-69 y 1978-79 demostraron la eficacia de amantadina en prevenir infección por FLU A, cuando se administró a poblaciones en riesgo, durante 3 a 7 semanas. La seroconversión se redujo en 20 a 50%, mientras que la FLU clínica disminuyó en 70 a 90%. Estudios con rimantadina en Rusia demostraron tasas de eficacia similares.

En niños, la amantadina usada profilácticamente reduce en 50% la infección y entre 70 y 90% la enfermedad. Al ser usada como tratamiento reduce los síntomas, acorta la enfermedad en un día y reduce las complicaciones, siempre y cuando su administración sea iniciada antes de 48 horas desde el comienzo de los síntomas. También reduce el tiempo de excreción viral. Las dosis indicadas se encuentran en la siguiente tabla.

Agente antiviral	Edad		
	1- 9 años	10-64 años	> 65 años
Amantadina tratamiento	5 mg/kg/día	100 mg 2 veces al día máx 150 mg	< 100 mg/día
Rimantadina tratamiento	No	A contar 13 años 100 mg dos veces al día	100 mg/día
Amantadina profilaxis	5 mg/kg/día	100 mg/ dos veces dosis al día	< 100 mg/día en dos dosis al día
Rimantadina profilaxis	5 mg/kg/día	100 mg/ en dos dosis al día	100 mg/día

Tabla de dosificación de la amantadina y rimantadina ⁴⁷

6.4 Inhibidores de la Neuroaminidasa

6.4.1 Oseltamivir

Denominación química	Fosfato de (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (1:1)
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ ·O ₄ ·H ₃ PO ₄
Peso molecular	410,4
Código del Chemical Abstracts	196618-13-0

Características químicas del Oseltamivir ⁵⁰

Descripción.

Oseltamivir es un antiviral, inhibidor de la neuraminidasa, de administración oral. Se emplea para el tratamiento y la prevención de la gripe. En contraposición a *amantadina* y *rimantadina* que poseen actividad frente a influenza A solamente, *oseltamivir* tiene actividad contra influenza A y B.

En los años 1999 y 2000, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó *oseltamivir* para el tratamiento y prevención de infecciones sin complicaciones debido a virus influenza A o B, en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

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 de *oseltamivir* en tratamientos comenzados luego de este período. De modo que *oseltamivir* no es considerado un sustituto de la vacuna antigripal anual.

⁴⁷ http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182005000100010&script=sci_arttext&tlng=en%28

Indicaciones y uso

Tratamiento de la gripe: *Oseltamivir* está indicado en el tratamiento de la enfermedad aguda, sin complicaciones de infección por virus influenza en pacientes mayores de 1 año, siempre que no hayan transcurrido más de dos días desde la aparición de los síntomas.

Profilaxis de la gripe: *Oseltamivir* está indicado en la profilaxis post-exposición en adultos y adolescentes mayores de 13 años, tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad.

El uso apropiado de *oseltamivir* en la prevención de la gripe deberá determinarse caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (Por ejemplo: en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en adultos y adolescentes mayores de 13 años.

Farmacocinética

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 la dosis oral alcanza la circulación sistémica como carboxilato. La unión a las proteínas plasmáticas es del 3% para el carboxilato y del 42% para el fármaco original. El *oseltamivir* tiene una semivida plasmática de 1 a 3 h. El carboxilato no se metaboliza más y se elimina principalmente por la orina.

Dosis

- Adultos

Para el tratamiento de la gripe:
75 mg 2 veces al día durante 5 días, comenzando tan pronto como sea posible (dentro de las primeras 48 h) tras la aparición de los síntomas.

Para la prevención de la gripe post-exposición: 75 mg una vez al día durante un mínimo de 7 días; el tratamiento debe comenzarse dentro de las 48 h posteriores a la exposición.

Para la prevención durante una epidemia de gripe en la comunidad: La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la comunidad es de 75 mg una vez al día hasta 6 semanas.

Pacientes con alteración de la función renal La dosificación debe reducirse en pacientes con lesión renal moderada o grave; la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min

debe ser de 75 mg una vez al día para el tratamiento, o de 75 mg en días alternos para la prevención.

- Niños

Para el tratamiento de la gripe:

Las dosis en niños de más de 1 año se establece de acuerdo con el peso corporal:

Dosis de <i>oseltamivir</i> en niños mayores de 1 año	
Peso corporal	Dosis*
•15 kg	30 mg
16 a 23 kg	45 mg
24 a 40 kg	60 mg
>40 kg	75 mg
*Dosis administradas dos veces al día durante 5 días.	

Tabla de Dosis para el *oseltamivir*⁵⁰

No se han publicado estudios en pacientes pediátricos con disfunción renal.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *oseltamivir* fosfato o a cualquiera de los excipientes.
- Niños menores de 1 año.

Precauciones y advertencias.

- *Oseltamivir* no está aprobado en niños menores de 1 año de edad.

En enero de este año la FDA y laboratorios Roche notificaron a los profesionales de la salud los resultados de estudios realizados en ratas jóvenes (de 7 días de edad), donde *oseltamivir* administrado en dosis elevadas provocó la muerte de estos animales. La falta de madurez de la barrera hemato-encefálica podría ser susceptible de incrementar la penetración de *oseltamivir*.

Se recomienda que *oseltamivir* no sea administrado en niños menores de un año, edad donde generalmente se completa el desarrollo de la barrera hemato-encefálica.

- No se ha establecido la eficacia y seguridad de *oseltamivir* en la prevención de la gripe en niños de 12 o menos años de edad.
- No hay información disponible respecto a la eficacia y seguridad de *oseltamivir* en pacientes con alguna condición médica suficientemente severa o inestable, que se considere en estado de riesgo inminente de requerir hospitalización.

- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *oseltamivir*, ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe, en pacientes inmunocomprometidos.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *oseltamivir*, en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria.
- *Oseltamivir* no es un sustituto para la vacuna contra la gripe..
El uso de *oseltamivir* no debe afectar la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando *oseltamivir*. Solo deberá administrarse *oseltamivir* como tratamiento y prevención de la gripe, cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus de la gripe está circulando en la comunidad.
- El *oseltamivir* debe administrarse con precaución y reducirse la dosis en pacientes con lesión renal moderada a grave.
- Infecciones bacterianas graves pueden comenzar con los síntomas de la gripe o pueden coexistir como complicaciones durante la enfermedad gripal. No se ha demostrado que *oseltamivir* pueda prevenir dichas complicaciones.

Efectos adversos.

Los efectos adversos del *oseltamivir* que se han descrito con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, bronquitis, insomnio y vértigo. También pueden producirse diarrea, mareo, cefalea, tos y fatiga, pero muchos efectos 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 el 8,7% de los pacientes, y síntomas de asma en el 3,5%; en ambos casos ocurrieron respuestas similares con placebo.

Otros efectos adversos informados en el 1-3% de los pacientes pediátricos en ensayos clínicos incluyen (en orden de frecuencia): náusea, epistaxis, neumonía, sinusitis, 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 placebo.

Embarazo y lactancia

No hay datos suficientes sobre el uso de *oseltamivir* en mujeres embarazadas. No debe utilizarse en el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre, justifique el riesgo potencial para el feto. Clasificado dentro de la categoría C de riesgo de embarazo. Se desconoce si *oseltamivir* se excreta en la leche materna, solo debería administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el lactante.

Interacciones.

Las propiedades farmacocinéticas de *oseltamivir*, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa, indican que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

La administración concomitante de probenecid, un potente inhibidor de la vía aniónica de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de *oseltamivir*.

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con *probenecid* en pacientes con la función renal normal⁴².



Presentación comercial del oseltamivir⁵⁵

6.4.2 Zanamivir .

Denominación química	5-acetoamido-2,6-anhidro-3,4,5-trideoxi-4-guanidin-D-glicero-D-galacto-nom-2-ácido enónico
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₇
Peso molecular	332,32
Código del Chemical Abstracts	139110-80-8

Tabla de características químicas del zanamivir ⁵⁰

Descripción

Zanamivir es un antiviral, inhibidor de la neuraminidasa, de administración oral inhalatoria, que se emplea para el tratamiento de la gripe. En 1999 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó *zanamivir* para el tratamiento de infecciones sin complicaciones debido a virus influenza A o B. Hasta el momento *zanamivir* no tiene aprobación de 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 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales. La seguridad y eficacia de *zanamivir* en niños menores de 7 años no ha sido establecida.

Indicaciones y uso.

Tratamiento *de la gripe*: *zanamivir* está indicado en el tratamiento de la enfermedad aguda sin complicaciones, de infección por virus influenza en pacientes adultos y niños mayores de 7 años, siempre que no hayan transcurrido más de dos días desde la aparición de los síntomas.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es baja 2% (rango 1%-5%). Cerca de un 10 a un 20% de la dosis inhalada se absorbe y alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de 1 a 2 h. El resto se deposita en la orofaringe y es eliminado por el tubo digestivo. La fracción absorbida se excreta inalterada por la orina y presenta una semivida en suero de 2,6 a 5 h.

Dosis.

Se administra por inhalación a la dosis de 10 mg 2 veces al día durante 5 días, empezando tan pronto como sea posible (dentro de las 48 h) después del inicio de los síntomas.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a algún componente de la preparación.

Precauciones y advertencias

- se han informado casos de broncoespasmos y deterioro de la función pulmonar en algunos pacientes que recibieron zanamivir.

Muchos de estos pacientes, pero no todos tenían asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Debido al riesgo de producirse efectos adversos graves y porque la eficacia de *zanamivir* no ha sido demostrada en estos pacientes, no se recomienda el tratamiento de *zanamivir*, en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Si se considera indicada la administración de *zanamivir*, los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deben disponer de un broncodilatador de acción rápida durante el tratamiento. Los enfermos en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores por inhalación, deben aplicarse el broncodilatador antes de la administración de *zanamivir*. Es necesario avisar a los pacientes que experimenten broncospasmo, que deben suspender la administración de *zanamivir* y solicitar evaluación médica.

- No ha sido demostrada la eficacia de *zanamivir* en ancianos, en pacientes con asma u otras enfermedades respiratorias crónicas, en pacientes con enfermedades crónicas inestables o pacientes inmunodeprimidos.
- Infecciones bacterianas graves pueden comenzar con los síntomas de la gripe o pueden coexistir como complicaciones durante la enfermedad gripal. No se ha demostrado que *zanamivir* pueda prevenir dichas complicaciones.
- El uso de *zanamivir* no debe afectar la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. No han sido establecidas la seguridad y la eficacia de *zanamivir*, en la prevención de la gripe.
- Se han informado reacciones alérgicas, incluyendo edema orofaríngeo y rash cutáneos graves con el uso de *zanamivir*. Si ocurre o se sospecha una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y se debe instituir un tratamiento adecuado.

Efectos adversos.

Zanamivir es generalmente bien tolerado. En raras ocasiones se han descrito casos de broncospasmo agudo y/o disminución de la función respiratoria, a veces mortales, en algunos pacientes con antecedentes de neumopatía y muy rara vez en los que no los tienen. Otros efectos observados son síntomas nasales, cefalea, síntomas gastrointestinales, tos y bronquitis, pero son difíciles de diferenciar de los síntomas originados por el virus de la gripe. También se han descrito en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad, como edema orofaríngeo y erupciones cutáneas graves por *zanamivir*.

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de *zanamivir* durante el embarazo. En ratas y conejos, se ha demostrado que *zanamivir* atraviesa la placenta. No se relacionaron las dosis elevadas de *zanamivir* con malformaciones en ratas o conejos y sólo se comunicaron pequeñas alteraciones. Se desconoce el posible riesgo en humanos. No se debe utilizar en el embarazo a menos que se considere que el beneficio esperado para la madre compensa cualquier posible riesgo para el feto. Clasificado dentro de la categoría C de riesgo de embarazo.

En ratas, se ha demostrado que *zanamivir* se excreta en la leche. No hay información sobre la secreción en la leche humana. No se recomienda el uso de *zanamivir* en madres que se encuentran en período de lactancia.

Interacciones

Según la información de estudios in vitro, no son previsibles interacciones medicamentosas clínicamente significativas.⁴⁸

⁴⁸ Caffaratti, M.; Briñón, M. C. Oseltamivir y Zanamivir: **Nuevos antivirales para el tratamiento de la gripe**, CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DEPARTAMENTO DE FARMACIA CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS. Mayo 2004

Antiviral	1-6	7-9	10-12	13-64	> 65
• Amantadina					
- Tratamiento influenza A	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg al día
- Profilaxis influenza A	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg al día
• Rimantidina					
- Tratamiento influenza A	NA	NA	NA	100 mg, dos veces al día ^{^^}	100 mg al día
- Profilaxis influenza A	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg al día
• Zanamivir					
- Tratamiento influenza A y B	NA	10 mg dos veces al día	10 mg, dos veces al día	10 mg, dos veces al día	10 mg, dos veces al día
• Oseltamivir					
- Tratamiento influenza A y B	Según peso del niño*	Según peso del niño	Según peso del niño*	75 mg, dos veces al día	75 mg, dos veces al día
- Profilaxis influenza A y B	NA	NA	NA	75 mg al día	75 mg al día

NA = No aplica. Adaptado de la referencia 17.
 * La dosis recomendada para niños es de acuerdo al peso: < 15 kg: 30 mg, dos veces al día; 15 a 23 kg: 45 mg, dos veces al día; > 23 a 40 kg: 60 mg, dos veces al día; > 40 kg: 75 mg, dos veces al día
^{^^} Se recomienda reducir la dosis a 100 mg por día para personas con disfunción hepática o aquellos con depuración de creatinina menor a <10 ml / min (con amantadina y rimantidina)

Dosis diarias recomendadas de los antivirales contra influenza tanto en tratamiento como quimioprofilaxis de acuerdo a grupos etáreos⁵⁰

6.5 Tratamiento sintomático.

Las siguientes son recomendaciones básicas para atender a los pacientes en los que se sospecha o se ha confirmado un caso de *Influenza*:

Síntoma	Medicamento	Dosis
Fiebre o dolor de garganta	Acetaminofén	Niños: 10-15 mg/kg/dosis cada 6 horas (Frasco jarabe 120mg/5ml)(no administrar en niños menores de 2 meses). Adultos: 500mg cada 6 horas
	Ibuprofeno	Niños: 10 mg/kg/dosis cada 8 horas (jarabe 100mg/5ml). Adultos: 400 mg cada 8 horas (tabletas de 400 mg).
Sibilancia o tos nocturna con congestión bronquial	Salbutamol	Niños: 2.5ml cada 8 horas por 3 días (Frasco jarabe de 2mg/5ml). Adultos: 2-4mg cada 6-8 horas

Tabla de tratamiento sintomático de la influenza ⁵¹

En niños menores de 16 años no administrar aspirina (por complicaciones con síndrome de Reye = encefalopatía con degeneración grasa del hígado).

Nota:

Los antibióticos no producen ningún efecto o mejoría en las infecciones por el virus de *Influenza*, a menos que el paciente presente alguna complicación bacteriana sobre-agregada.

6.6 Medidas preventivas .

Si es niño/as menores de 2 años:

lactancia materna exclusiva en niños/as menores de 6 meses.

A los niños/as mayores de 6 meses continuar con lactancia materna y alimentación de acuerdo a la edad ⁴¹

Abrigarlo sin acalorarlo

Incrementar ingestión de líquidos

Medidas preventivas generales en todas las etapas de vida.

1. Lávese las manos con agua y jabón después de toser o estornudar (ver Anexo procedimiento del lavado de manos).
2. Cubra nariz y boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar. Si no tiene pañuelo utilice el ángulo del codo.
3. Evite saludar de mano o de beso
4. Evite acercarse a otra persona que tenga síntomas de gripe. (mantenga la distancia de 1 metro).
5. Después de tocar objetos en la vía pública lavarse las manos con jabón.
6. Mantener los ambientes ventilados (renovación del aire limpio).
7. Evitar tocarse la nariz o boca con las manos sucias.
8. Evite asistir a lugares concurridos y cerrados.
9. Desinfectar con alcohol objetos que hayan sido posiblemente contaminados y que sean de uso común.

10. No escupa en el suelo y en otras superficies expuestas al medio ambiente, utilice un papel higiénico o pañuelo desechable y deposítelos en una bolsa de plástico y ciérrela.
11. No comparta vasos, platos y o cubiertos ni alimentos y bebidas.
12. Las personas sospechosas de influenza deben de lavar sus utensilios (plato, vaso, cubiertos) separados del resto de la familia.
13. En general no se recomienda el uso de mascarillas para las personas que no han desarrollado síntomas compatibles con influenza.
14. Desinfectar los auriculares de teléfonos antes de utilizarlos.
15. Siga estas recomendaciones y no se auto-medique.
16. En caso de presentar síntomas de gripe acudir a su servicio de salud más cercano.⁴⁹

6.6.1 Acciones básicas en servicios de salud.

Según escala de Triage*

TIPO DE PACIENTE	REFERENCIA	TRATAMIENTO
Sano sin sintomatología respiratoria	Domicilio	Medida de prevención de infecciones
Sintomatología respiratoria (Resfriado común) no compatible con definición de caso sospechoso de <i>Influenza</i>	Domicilio	Sintomático y medidas de prevención de infecciones.
Caso sospechoso de <i>Influenza</i> (por definición operacional de caso CNE) Sin complicaciones.	Aislamiento domiciliario estricto	Sintomático, antiviral y medidas de prevención de infecciones.
Caso sospechoso de <i>Influenza</i> (por definición operacional de caso CNE) con enfermedad crónica controlada.	Unidad médica hospitalaria con aislamiento	Sintomático, antiviral y medidas de prevención de infecciones.
Caso de <i>Influenza</i> probable o confirmado (por definición operacional de caso CNE) con enfermedad crónica descompensada y/o complicaciones pulmonares (IRAG)	Unidad médica hospitalaria con aislamiento.	Sintomático, antiviral y medidas de prevención de infecciones. Estabilización de enfermedad crónica y sus respectivas complicaciones
Fallecido a consecuencia de un cuadro clínico sospechoso o confirmado de <i>Influenza</i> AH1N1	Servicio Médico forense	Tomar en cuenta cuidados para el manejo de cadáveres.

Programa IRA's-ETA's

Triage . Procedimiento en el que se realiza revisión y clasificación de pacientes para establecer la gravedad y de acuerdo al resultado se prioriza el tratamiento y referencia a los niveles de mayor capacidad.⁵¹

⁴⁹ Dr. Celso Cerezo, *Respuesta ante una pandemia de Influenza A (H1N1)*, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Guatemala, Mayo 2009

6.6.2 Tabla de decisión

De acuerdo al TRIAGE.

Definición de Caso	Medidas a tomar
<p>Contacto cercano:</p> <p>Toda persona que cohabita, ha tenido contacto directo con secreciones respiratorias, ha brindado atención médica o ha estado a una distancia menor o igual a 1.8 metros de un caso confirmado de <i>Influenza A (H1N1)</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dar tratamiento sintomático según norma de atención; si lo amerita. • Proceder según protocolo de CNE. • Consejería <ul style="list-style-type: none"> ○ Signos de peligro ○ Medidas preventivas • Indicar consultar al establecimiento de salud más cercano en caso se presente dificultad respiratoria. • Aspectos importantes del manejo del caso: <ul style="list-style-type: none"> ○ Colocar mascarilla quirúrgica al paciente (por 7 días). ○ Aislamiento domiciliar por 7 días. ○ Evitar contacto cercano con núcleo familiar y visitantes. ○ Realizar una visita domiciliar inmediatamente para evaluar medidas de aislamiento y detección de cualquier otro contacto.
<p>Caso sospechoso:</p> <p>Todo caso identificado como ETI o IRAG, con antecedente de viaje 14 días antes del inicio de síntomas a lugares en donde se haya confirmado casos</p> <p>1. Enfermedad Tipo <i>Influenza</i> (ETI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio súbito de fiebre superior a 38° C • Tos o dolor de garganta y • Ausencia de otras causas <p>2. Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en menores de 5 años:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dar tratamiento sintomático y antiviral según norma de atención. • Proceder según protocolo de CNE. • Consejería <ul style="list-style-type: none"> ○ Signos de peligro ○ Medidas preventivas • Indicar que debe consultar al establecimiento de salud más cercano en caso se presente dificultad respiratoria. • importante <ul style="list-style-type: none"> ○ Colocar mascarilla quirúrgica al paciente (por 7 días). ○ Realice la toma de muestra (Consultar protocolo de toma de muestra del laboratorio nacional de salud). ○ Indicar aislamiento domiciliar y medidas de bioseguridad en el hogar hasta por 7 días después de desaparecidos los síntomas en adultos y 21 días en niños. ○ Asignar a una sola persona del núcleo familiar para la atención del enfermo e indicar que se evite contacto cercano con el núcleo domiciliar y visitas. ○ Indicar que debe consultar al establecimiento de salud más cercano en caso de presentarse cualquier síntoma de gravedad. (dificultad Respiratoria) ➡ • Dar tratamiento sintomático y antiviral según norma de atención. • Referir inmediatamente al hospital más cercano

Definición de Caso	Medidas a tomar
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía grave o • Enfermedad muy grave <p>3. Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en mayores de 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio súbito de fiebre superior a 38° C • Tos o dolor de garganta • Disnea o dificultad para respirar <p>4. Caso sospechoso con complicaciones graves/o enfermedad crónica:</p> <p>Persona que presenta sintomatología con dificultad respiratoria y complicaciones graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones respiratorias graves: <ul style="list-style-type: none"> ○ Crup ○ Bronquitis ○ Bronquiolitis • Cardiovasculares • Musculares • Neurológicas y • Multisistémicas (ver pag.7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proceder según protocolo de CNE. • Importante: <ul style="list-style-type: none"> ○ Colocar mascarilla N-95 al paciente para el traslado ○ Realizar toma de muestra (Consultar protocolo de toma de muestra del laboratorio nacional de salud).
<p>Caso probable:</p> <p>Es todo caso sospechoso con una prueba positiva para <i>Influenza A</i>, pero no es sub-tipificable por medio de los reactivos usuales.</p> <p>Caso confirmado:</p> <p>Se define como todo caso de ETI o IRAG, con resultado confirmado para <i>Influenza A</i></p>	<p>SIN complicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dar tratamiento sintomático y antiviral según norma de atención. • Proceder según protocolo de CNE. • Consejería <ul style="list-style-type: none"> ○ Signos de peligro ○ Medidas para control de la epidemia. • Indicar que debe consultar al establecimiento de salud más cercano en caso se presente dificultad respiratoria. • Aspectos importantes del manejo del caso: <ul style="list-style-type: none"> ○ Colocar mascarilla N-95 ○ Indicar aislamiento domiciliar y medidas de bioseguridad en el hogar hasta por 7 días

Virus de la influenza A

Definición de Caso	Medidas a tomar
<p>(H1N1) por el laboratorio por uno o más de las siguientes pruebas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. PCR de tiempo real b. Cultivo viral c. Un incremento de 4 veces de los anticuerpos neutralizantes específicos <p>Caso probable o caso confirmado, <u>CON</u> complicaciones</p>	<p>después de desaparecidos los síntomas en adultos y 21 días en niños.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Asignar a una sola persona del núcleo familiar para la atención del enfermo e indicar que se evite contacto cercano con el núcleo domiciliar y visitas. ○ Indicar que debe consultar al establecimiento de salud más cercano en caso de presentarse cualquier síntoma de gravedad. (Dificultad respiratoria) <p>⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referir inmediatamente al hospital más cercano • Proceder según protocolo de CNE. • Importante: <ul style="list-style-type: none"> ○ Colocar mascarilla N-95 al paciente ○ Realizar toma de muestra (Consultar protocolo de toma de muestra del laboratorio nacional de salud).

Esta tabla nos ayuda a orientarnos sobre el método y tratamiento a seguir cuando se presenta un caso de Influenza según el TRIAGE⁵¹

Capítulo 7

Estrategias para el control de infecciones en odontología.

7.1 Estrategias para el control de infecciones en odontología.

7.2 Medidas de prevención.

7.3 Cuidados que el paciente deberá realizar.

7.5 Objetivos del control de infecciones en odontología.

7.5.1 Técnicas de barrera.

7.5.2 Métodos para la prevención de la contaminación cruzada.

7.5.3 Desinfección y esterilización.

7.5.4 Manejo del material punzocortante.

7.5.5 Manejo de muestras de laboratorio.

7.5.6 Material de desecho.

7.6 Condiciones para transmisión de enfermedades infecciosas.

7.7 Formas de transmisión de infecciones.

7.8 Clasificación de los accidentes laborales.

7.9 Manejo en el consultorio.

7.10 Conducta a seguir de acuerdo al tipo de paciente.

7.1 Estrategias para el control de infecciones en odontología.

La influenza es una enfermedad infecciosa en la población y como tal tienen un impacto directo sobre los trabajadores de la salud. Es preocupante que las estrategias para reducir el riesgo de transmisión de infecciones en el campo de la odontología, parecieran ser insuficientes en los países subdesarrollados, quizás se debe a escasez de recursos y estándares educativos inadecuados.

La prevención de las enfermedades infecciosas debe ser un objetivo primordial para cada trabajador de odontología en todo el mundo. La seguridad y el bienestar, no sólo de los trabajadores de la salud, si no de los pacientes, el personal auxiliar y el público en general, depende de las prácticas efectivas para el control de infecciones.

El objetivo del control de infecciones es evitar la transmisión de enfermedades infectocontagiosas en el sitio de trabajo, con el propósito de compartir la información sobre el manejo de dicho control.

Una crisis de enfermedades infecciosas, con proporciones globales, amenaza las mejoras afanosamente obtenidas en salud y en expectativas de vida. Las enfermedades infecciosas son ahora la principal causa de mortandad infantil y de adultos jóvenes, con más de trece millones de muertes anualmente.

En los últimos años se ha realizado una reevaluación de la práctica odontológica, en lo que se refiere a todos aquellos procedimientos que disminuyan el riesgo a contaminación durante los procedimientos bucodentales. La aplicación de todas estas medidas se denominan control de infecciones.

Con el objetivo de compartir esta valiosa información con la comunidad odontológica. Se propuso elaborar este artículo sobre las estrategias para el control de infecciones en odontología.

El objetivo también es lograr un tratamiento odontológico seguro y libre de infecciones, para los pacientes que allí acuden a recibir atención bucodental, psicológica y nutricional. La meta de centro es aumentar en forma medible la información sobre control de infecciones y en bioseguridad dentro de la comunidad odontológica.

El riesgo de contagio paciente-dentista-paciente es grande, pues frecuentemente se observan heridas en las manos del personal dental (PD). Además, generalmente hay rastros de sangre bajo las uñas del dentista, a pesar del lavado escrupuloso de las manos.

La transmisión de agentes infecciosos, entre pacientes, mediante los diversos instrumentos, aparatos, materiales y superficies del consultorio es un riesgo potencial difícilmente cuantificable. La aparente ausencia de casos documentados sólo brinda una falsa sensación de tranquilidad, y no puede ser vista como prueba de la seguridad de nuestros consultorios.

Sin vigilancia epidemiológica tampoco hay confirmación de que jamás se ha infectado a los pacientes.

Como consecuencia de lo anterior, todos los odontólogos, han vivido los últimos años buscando la manera de que los procedimientos de rutina minimicen la posibilidad de la contaminación por agentes infecciosos al ambiente, al paciente, sus familiares y al mismo personal de salud durante los procedimientos buco-dentales⁵⁰.

7.2 Medidas de prevención.

Cuidados para el personal de salud al tratar pacientes infectados con virus de influenza

1. Lavado de manos con agua y jabón antes y después del contacto con paciente, superficies posiblemente contaminadas y después del uso de guates.
2. Al atender a un paciente con influenza, utilizar las barreras de protección consistentes en: lentes, mascarilla N-95, guantes y bata para la atención de pacientes con influenza H1N1.
3. Aislar individualmente al paciente; cuando esto no sea posible, reunir a varios pacientes con el mismo diagnóstico en la misma área, a un metro de distancia entre cada paciente.
4. Utilizar barreras de protección para evitar contacto con fluidos corporales o con objetos contaminados.
5. Utilizar bata no estéril y de preferencia impermeable en procedimientos que puedan generar salpicaduras o derrames.
6. Mantener una bata de uso exclusivo en el interior del cuarto en el que se encuentre el o los pacientes aislado (as).
7. Utilizar barreras de protección para la manipulación, transporte y procesamiento de la ropa usada para el paciente.
8. Utilizar recolectores especiales para depositar objetos punzocortantes.
9. Limpiar con agua y jabón el área de aislamiento, la sala del quirófano o la de necropsias; posteriormente utilizar agua con hipoclorito de sodio al 0.5 % (cloro)

⁵⁰ Guerra ME; Tovar V., 2001, *Manejo Odontológico del Niño VIH positivo*. Anales Venezolanos de Puericultura y Pediatría. vol 64 # 4

10. Utilizar mascarilla N 95 cuando se encuentre a menos de 1 metro de distancia del paciente y cuando este atendiendo a paciente en aislamiento.

11. Evitar al máximo el traslado de pacientes a otras áreas del servicio.

12. Abrir ventanas y mejorar la ventilación.

Para los contactos del Paciente

1. Asignar a una sola persona para que atienda al paciente, deberá colocarse mascarilla, Lavado de manos con agua y jabona al entrar y salir del cuarto

2. Utilizar guantes al entrar al cuarto y durante el contacto con el paciente desecharlos al salir

3. Portar una bata de uso exclusivo en el interior del cuarto en el que se aísla al paciente.

4. Lavado de manos:

Lineamientos para el aislamiento domiciliar para caso sospechoso, probable o confirmado de influenza

Área de aislamiento :

1. Habilitar un área exclusiva para la persona con síntomas provocadas por el virus de *Influenza A (H1N1)*.

Que tenga una sola entrada de acceso y que permanezca cerrada la puerta, abrir las ventanas para circule el aire.

De ser posible con cercanía inmediata al servicio sanitario

2. De preferencia aislar individualmente al persona⁴³.

3. Evitar el traslado del paciente a otras áreas de la casa.

4. Evitar las visitas al área donde se encuentra el paciente.

5. Evitar el intercambio de alimentos, objetos, juguetes, cuadernos, lápices, alimentos ropa etc, entre el enfermo y algún otro integrante de la familia.

6. Desinfectar los objetos que se encuentren en el cuarto del paciente con paño húmedo con cloro y no sacarlos del mismo ya que se corre el riesgo de contaminar otras áreas de hogar.

7. Desinfectar los pisos y perillas de puerta que se encuentren en el cuarto del paciente con un paño húmedo con cloro.
8. Los pañuelos desechables, papel higiénico y/o restos de comida que hallan tenido contacto con secreciones del paciente debe recolectarlos y depositarlos en una bolsa y luego cerrarla.
9. Utilizar una cubeta con tapadera para depositar, trasportar y lavar la ropa del paciente para no revolverla con la del resto de la familia.
10. Utilizar una cubeta con tapadera (que contenga 4 litros de agua con 20 gotas de cloro) para depositar, trasportar y lavar los recipientes que utiliza el paciente para la alimentación, y evitar de esta manera mezclarlos con el resto de la familia ó utilizar recipientes desechables.

7.3 Cuidados que el paciente deberá realizar.

1. El paciente deberá permanecer el mayor tiempo posible con la mascarilla N-95 para no contaminar el ambiente de la habitación y así evitar al máximo el contagio de la persona que lo cuida.
2. El paciente no deberá saludar de beso o con la mano a ninguna persona hasta 7 días después de desaparecer todos los síntomas.
3. El paciente deberá usar papel higiénico o pañuelos desechables para taparse la boca y nariz al estornudar o toser y depositarlos adecuadamente en un recipiente que permanezca en su cuarto.
4. Recibir sus alimentos y consumirlos dentro del área de aislamiento, si le quedan sobras de los mismos desecharlos.
5. Si el paciente tuviera que salir de la habitación solamente lo hará si el sanitario queda lejos de la habitación: Debe tener puesta la mascarilla N-95 siempre, además debe cuidar de no tocar objetos del resto de la casa por ejemplo jabones, perillas de las puertas o rollos de papel higiénico etc., e indicar que debe regresar inmediatamente al área de aislamiento.
6. El paciente deberá de tener sus propios implementos de limpieza, y no compartirlos.⁵¹⁵²

7.4 Las estrategias para llevar a cabo la prevención de la enfermedad .

⁵¹ Organización Panamericana de la Salud, David L. Heymann, Editor, **El Control de Enfermedades Transmisibles**, Décimo Octava edición, Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública, 2005

⁵² Secretaría de Salud de México, **Plan Nacional de preparación y respuesta ante una Pandemia de Influenza**, Primera edición 2006

- Investigación: en lo que se refiere a desinfección de superficies del ambiente de trabajo, esterilización de instrumentos, cumplimiento de normas de bioseguridad y preparación para el manejo de accidentes laborales.

- Educación: mediante el desarrollo de programas educativos y de entrenamiento, sobre control de infecciones, bioseguridad y manejo adecuado de accidentes laborales en odontología, que cumplan las diversas necesidades locales que sean congruentes con los recursos disponible

- Promoción en salud: llevando charlas educativas y preventivas de salud bucal a las comunidades y entrenamiento en el reconocimiento y manejo de las enfermedades bucodentales.

El CAPEI/UCV reconoce los problemas globales inherentes a la provisión de tratamiento odontológico seguro. Por ello nos motivamos a mejorar esta situación dentro de nuestra comunidad y ampliar en este sentido la información sobre el control de infecciones en odontología.

Es justo mencionar que una de las razones por la cual elaboramos este artículo, es que no se justifica la necesidad de tomar precauciones adicionales si el personal de la salud sospecha que el paciente es portador de una enfermedad infectocontagiosa. Todas las estrategias para el control de infecciones en consultorio odontológico deben hacerse de rutina, pues ellas están establecidas por el procedimiento a realizar y no por la enfermedad que el paciente presenta.

7.5 Objetivos del control de infecciones en odontología.

De acuerdo con los organismos internacionales, Organización mundial de la Salud, (OMS) Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro de Control y Prevención de enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica (CDC) y Asociación Dental Americana (ADA). los Objetivos son los siguientes:

1. Ofrecer una práctica segura a pacientes y trabajadores de la salud.
2. Evitar la diseminación, encubrimiento y preservación de enfermedades infecciosas dentro del consultorio odontológico.
3. Disminuir los riesgos de contaminación y accidentes laborales.
4. Cumplir con requisitos éticos, morales y legales del ejercicio profesional; y con leyes y reglamentos nacionales e internacionales.

7.5.1 Técnicas de barrera.

Son los elementos y procedimientos para evitarla exposición del individuo a los microorganismos patógenos que puede darse a través de su inhalación, ingestión, inoculación y contacto directo con las membranas mucosas.⁵³



Barreras de protección desechables⁵⁴

- a) El uso de **g u a n t e s** desechables durante la exploración y en actos operatorios, tiene por objeto principal proteger al operador del contacto con sangre y saliva. Entre las enfermedades que presentan mayor riesgo de transmisión a través del contacto de piel erosionada con mucosa, saliva o sangre contaminadas están el virus de la influenza, la sífilis, la hepatitis B y el herpes simple, entre otras.

⁵³ M en C Beatriz Gurrola Martínez QFB. Jorge I García Méndez, **Manejo preventivo del paciente ante el riesgo de contagio en el consultorio dental**. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM, México, 2005



Vestimenta protectora.⁵⁴

El personal odontológico encargado de proveer servicios dentales clínicos debe

usar siempre guantes de látex o vinil cuando haya la posibilidad de contacto con sangre o saliva contaminada con sangre, se aconseja que para todas las

actividades clínicas se utilicen guantes desechables, su elección se debe llevar a cabo de acuerdo al procedimiento que se va a realizar⁵⁵.

- Para la exploración y actos operatorios no quirúrgicos se recomiendan guantes de látex no estériles o de vinil.

- Para cirugía se sugiere el uso de guantes estériles.

- Para lavar material e instrumental se deben utilizar guantes gruesos de látex o

de caucho no desechables. El cambio de guantes entre pacientes tiene por objeto la protección de los enfermos, evitando con ello la transferencia de microorganismos. No se recomienda el uso continuo de un mismo par de guantes ya que está demostrado que un elevado número de guantes sufren perforaciones y deterioro importante con el uso, lo que los hace ineficaces como barreras protectoras después de usarlos por algún tiempo.

Este procedimiento debe llevarse a cabo entre cada paciente lavándose las manos, lo cual es necesario para eliminar los microorganismos que crecen entre el guante y la piel, pues causan diversas dermatosis.

Todo el personal dental debe utilizar diariamente batas o uniformes protectores

para evitar la contaminación de la piel y ropa de calle, se recomienda cambiarla diariamente, o antes si se ensucia visiblemente, para sacarla del consultorio

después de su uso, se debe colocar en una bolsa de plástico.

Se debe usar gorra desechables durante procedimientos invasivos para evitar

salpicaduras de sangre u otros líquidos orgánicos.

Se deben usar máscaras, cubrebocas, pantallas de acrílico y/o lentes para proteger la piel facial y mucosas de salpicaduras de sangre y saliva, para evitar la inhalación de aerosol contaminado. Con ello se elimina virtualmente el riesgo de infecciones como tuberculosis, hepatitis B y VIH '1 entre otras⁵⁵.



Utilización de barreras desechables en odontología ⁵⁴

Es importante considerar que algunos cubrebocas poseen menor porosidad

(menos permeabilidad al aerosol) y tienen un diseño que permite cubrir mejor las vías bucal y nasal al paso de partículas contaminantes y por lo tanto son más eficientes.



Se aconseja cambiar cubrebocas por lo menos cada hora.⁵⁴

Es necesario emplear un dique de hule para reducir al máximo la posibilidad de contaminación de aerosoles con sangre y saliva y por lo tanto, del campo operatorio.

Para evitar el contacto con sangre, saliva o cualquier otra sustancia contaminada, se recomienda cubrir con papel aluminio o plástico las superficies de trabajo como los mangos de la lámpara y el aparato de rayos X⁴⁶.



Utilización de desinfectantes en odontología⁵⁴

Entre cada paciente y al final de la jornada es necesario cambiar las cubiertas usadas, utilizando guantes, para cubrir las superficies nuevamente.

Las superficies que no puedan ser cubiertas pueden ser limpiadas desinfectadas cuidadosamente⁴⁶.



Utilización de dique de hule como barrera de protección⁵⁴

7.5.2 Métodos para la prevención de la contaminación cruzada.

Además de conocer y practicar las técnicas de barrera, el personal dental debe concientizarse del riesgo de producir contaminación cruzada.

Esta puede ocurrir cuando un agente infeccioso pasa a través de un objeto⁵⁴, instrumento o material contaminado de una persona a otra.

a) Reducción del campo de contaminación. Todos los procedimientos deben llevarse a cabo de modo que se minimice la dispersión de aerosoles, gotas y salpicaduras, lo cual se logra de un modo más eficiente si se coloca al paciente en posición correcta, si se utiliza succión y un dique de hule cuando sea necesario.

El campo de contaminación puede reducirse si se evita el contacto con objetos como teléfonos, agendas, etc., durante procedimientos operatorios, en cuyo caso se recomienda la colocación de otro par de guantes (vinyl), para hacer uso de dichos objetos o cubrirlos con plástico intercambiable entre uno y otro paciente.

⁵⁴ Ramirez V. De la Rosa et all. **Prevención y control de infección en estomatología** publicación CONASIDA UAM- Xochimilco. 1994

b) lavado de manos, se deben lavar con sustancias antisépticas, antes y después de la colocación de los guantes.

c) Preferentemente utilizar instrumental y material desechable

d) Se debe manejar adecuada y cuidadosamente todo el material e instrumental punzocortantes⁵⁶



Limpeza de superficies de uso habitual como la agenda ⁵⁴



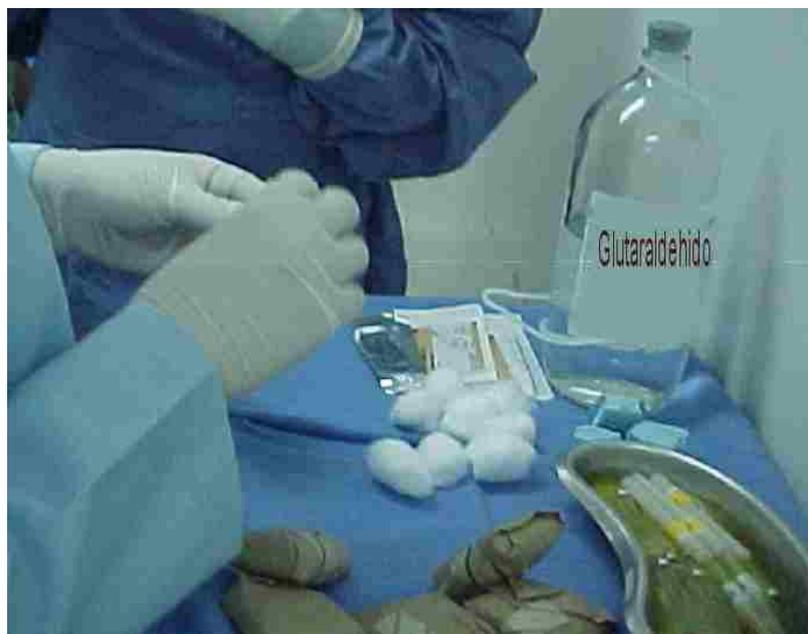
Utilización de capo desechable en odontología ⁵⁴

7.5.3 Desinfección y esterilización.

Se deben efectuar los procedimientos de limpieza, desinfección y esterilización adecuados a las características del equipo e instrumental contaminado agentes químicos para la desinfección y o esterilización ADA 1986

El lavado del instrumental se puede realizar manualmente utilizando guantes de caucho y cepillo, previa inmersión del instrumental en agua tibia con detergente.

El lavado se puede efectuar también por ultrasonido, previo enjuague del instrumental en agua fría⁵⁵



Desinfección por medio de glutaraldehido⁵⁴

Esterilización: es el proceso por el cual se destruye toda forma de vida microbiana incluyendo virus, bacterias, hongos y esporas.

Por desinfección se entiende la eliminación de las formas vegetativas de los microorganismos patógenos, lo cual puede llevarse a cabo a diferentes niveles de actividad biocida.

Esto último significa que existen sustancias desinfectantes que solamente son capaces de eliminar las formas vegetativas de ciertos patógenos ambientales o superficiales comunes, pero que no tienen efecto sobre virus o gérmenes resistentes como el virus de la hepatitis B o las microbacterias; a estos productos se les considera de bajo nivel biocida; como los compuestos de amonio cuaternario, mientras que otras sustancias de mayor poder desinfectantes; son clasificadas como de nivel intermedio cuando son capaces de inactivar a los mencionados microorganismos (compuestos clorados, yodóforos, fenoles) y de alto

nivel cuando, además de éstos, son inactivadas las esporas bacterianas (como el glutaraldehído al 2% por 6 a 10 horas).

Es importantes considerar la clasificación del instrumental de acuerdo al grado de contaminación que sufre y a su uso, para establecer qué objetos se deben esterilizar y en cuales se puede utilizar un desinfectantes de nivel alto o intermedio.

Los instrumentos dentales se clasifican en 3 categorías:

1. Críticos- .Los objetos llamados críticos corresponden al instrumental que penetra tejidos blandos y/o duros bucales. Estos son el explorador, el espejo, el bisturí, explorador, el espejo, el bisturí, las fresas, los fórceps y en general el instrumental quirúrgico que debe esterilizarse mediante calor a presión⁵⁴ .



Desinfectantes de uso común en odontología.⁵⁴

2. Semicríticos - Los semicríticos son aquellos que tocan pero no penetran tejidos blandos y/o duros, en este grupo se incluye al condensador de amalgama y la pieza de mano, preferiblemente se tratan con limpiador ultrasónico antes de esterilizarse.

3. No críticos Los objetos no críticos son las manijas de la lámpara, aparato de rayos X, mesa de trabajo, etc.

Para los objetos críticos es obligado esterilizar, para los semicríticos, si bien es preferible esterilizar , se puede utilizar la desinfección de alto nivel; en contraste.

Para los objetos considerados no críticos se puede usar la desinfección de nivel intermedio, ya que son instrumentos que entran en contacto con la piel intacta del paciente como el RX.

Los métodos de esterilización más utilizados en estomatología incluyen vapor a presión (autoclave), calor seco e inmersión en sustancias químicas esterilizantes.

Se utiliza el hipoclorito de sodio 1:100, o sea, 10M. de blanqueador en un litro de agua) hasta 5 000 ppm (dilución de 1:10, o sea, 100 ml. de blanqueador en un litro de agua), dependiendo de la cantidad de material orgánico a desinfectar (sangre, moco, saliva, etc.).

Las superficies aparentemente no contaminadas deben ser igualmente descontaminadas y desinfectadas, usando solución de hipoclorito de sodio (1:100). Una de las mayores desventajas del hipoclorito de sodio es el ser corrosivo, por lo que no se aconseja su empleo en superficies metálicas.

Se deberán usar guantes gruesos, cubreboca y lentes durante la limpieza y desinfección⁵⁵.



Aspiración por medio de eyector desechable. ⁵⁴



Lavado de instrumental con guantes de hule grueso.⁵⁴

7.5.4 Manejo del material punzocortante.

Todo material punzocortante (agujas, hojas de bisturí) puede considerarse como potencialmente infectante, por lo que debe ser manejado con gran cuidado para reducir al mínimo la posibilidad de punciones accidentales.

Hay que utilizar jeringas estériles y agujas desechables nuevas para cada paciente. Las agujas no deben ser dobladas, rotas o colocadas nuevamente en su protector. Cuando sea necesario inyectar varias veces a un mismo paciente, es preferible entre cada inyección, dejar la jeringa y la aguja sin su protector en un campo estéril, cubriendo la aguja con una gasa y cuidando que no queden en el campo de trabajo para evitar alguna punción accidental.

No se debe intentar colocar el protector directamente. Un método alternativo puede ser reencapuchar la aguja colocando el protector en la charola e introduciendo lentamente la jeringa en forma paralela al protector también la aguja se puede reencapuchar sosteniendo el protector con pinzas.

Todo material punzocortante se debe guardar en recipientes rígidos (cristal, metal o cartón grueso), localizados en el sitio más cercano a donde se utilicen.⁵⁵



Jeringa de anestesia ⁵⁴

7.5.5 Manejo de muestras de laboratorio.

a) Biopsias.

Todos los tejidos deben considerarse potencialmente infectantes. Por lo tanto se recomienda evitar contacto directo con líquidos orgánicos y tejidos, así como evitar las salpicaduras a partir de los mismos.

Una vez que se obtiene una muestra de tejido por biopsia, se coloca dentro de un frasco con boca ancha para facilitar su manejo, el cual deberá estar etiquetado con los datos del paciente y la fecha.

En aquellas personas que se sabe que padecen alguna enfermedad infecciosa (hepatitis, tuberculosis, SIDA, etc.) el frasco deberá etiquetarse con la leyenda “potencialmente infectante” seguido del nombre de la enfermedad.

El material así rotulado deberá llevarse al laboratorio dentro de una bolsa de plástico cerrada, la cual permita observar la etiqueta de identificación.



Enfrascado De muestra biológica. ⁵⁴

Los tejidos se deben fijar perfectamente antes de ser procesados y teñidos; se recomienda usar formol al 10% por un mínimo de 24 horas.

Es importante que la relación tejido formalina sea de un volumen de tejido por 10 de formalina como mínimo.

En el caso de muestras de pacientes infectantes o con algún factor de alto riesgo, los tejidos se fijarán por periodos más prolongados, con un mínimo de 72 horas, y la relación mínima tejido-formalina será de un volumen de tejido por 20 de formalina⁵⁵.

b) Citología exfoliativa.

La citología exfoliativa se utiliza como auxiliar en el diagnóstico de cáncer, infecciones por hongos (*Candida albicans*) y virus (herpes) entre otras lesiones. Es importante que la fijación de la muestra se haga inmediatamente, colocándola en un frasco que contenga alcohol absoluto, antes de enviarla al laboratorio.

En casos de muestras obtenidas de pacientes con infecciones transmisibles se debe evitar fijarlas con aerosoles, pues se corre el riesgo de salpicaduras. Al igual que las biopsias, todas las muestras de citología exfoliativa deben ser previamente rotuladas y en los casos en que la muestra provenga de pacientes con enfermedades transmisibles, anotar la leyenda "Potencialmente infectante" seguida del diagnóstico presuntivo (SIDA), hepatitis, etc.

El frasco con la muestra debe ser transportado al laboratorio dentro de una bolsa de plástico.

7.5.6 Material de desecho.

Se retirarán los campos sucios desechables de la mesa de trabajo. Todos los desperdicios como guantes, cubrebocas, gasas, algodones, etc., contaminados con sangre y/o saliva se colocarán en bolsas de plástico dobles perfectamente selladas para posteriormente desecharlas.

Cuando se sabe que este material fue usado en pacientes infectantes, se etiquetará previamente como ya se ha indicado para mandarlo a incinerar. Los instrumentos punzocortantes se contendrán en envases rígidos como ya se indicó; en el caso de pacientes infectantes, se recomienda desinfectar previamente estos materiales con una solución colocada en sus contenedores (p. ejem. hipoclorito de sodio), antes de mandarlos a incinerar o esterilizar.

Toda pieza dentaría extraída debe ser considerada infecciosa. precauciones que las muestras de biopsia.



Uso de hipoclorito de sodio ⁵⁴

Almacenándose los dientes que han sido extraídos en hipoclorito de sodio en solución 1:10 u otro germicida indicado, para un manejo adecuado.

1) Es imperativo que el personal odontológico esté vacunado contra el virus de la Influenza.

2) Todo paciente debe ser considerado como potencialmente infeccioso, por lo que los procedimientos de control de infección deben de adoptarse en todos los pacientes⁴⁵.

2) No se recomienda el uso continuo de un mismo par de guantes.

7.6 Condiciones para transmisión de enfermedades infecciosas.

La naturaleza de la mayoría de los procedimientos dentales, instrumentación y entornos del cuidado del paciente, requieren de estrategias específicas para el control de infecciones. Sin embargo para que se transmita una infección son necesarias tres condiciones:

- persona susceptible a la infección
- agente patógeno y suficiente para causar infección
- una puerta para que el microorganismo penetre la persona⁵⁵

⁵⁵ Guerra ME; Tovar V. **Estrategias para el control de infecciones en odontología**, Acta Odontológica Venezolana, v.44 n.1 Caracas ene. 2006

En los procedimientos dentales, la transmisión de la infección va a depender de cuatro factores:

1. Fuente de infección (paciente/operador).
2. Medio de transmisión (sangre, saliva).
3. Vía de transmisión (inoculación: de virus hepatitis, herpes simple, VIH. inhalación: virus de la varicela, virus influenza, *Mycobacterium Tuberculosis*, etc).
4. Susceptibilidad individual (estado nutricional, herencia, medicación, enfermedad, etc).

7.7 Formas de transmisión de infecciones.

Según la OMS y CDC

Dependiendo de quien sea el reservorio y quien el huésped las infecciones se pueden transmitir:

a) Por contacto endógeno de una zona a otra del cuerpo de una misma persona.

b) De persona a persona en forma:

b.1: Directa, cuando el agente infeccioso viaja de la puerta de salida de la persona infectada a la puerta de entrada del humano susceptible en forma directa e inmediata, sin mediar ningún vehículo. Se da de dos formas : Por contacto directo (morder, tocar) o por proyección directa (diseminación de pequeñas gotas que se depositan rápidamente) como en el estornudo o al toser.

b.2: Indirecta , cuando el agente infeccioso viaja de la puerta de salida de la persona infectada a la puerta de entrada del humano susceptible pasando a través de: Vehículos de transmisión o Vectores, como por instrumentos contaminados .

b.3: A través del aire, por diseminación de aerosoles microbianos (suspensiones aéreas de partículas constituidas total o parcialmente por microorganismos) transportados hacia una puerta de entrada adecuada, por lo regular las vías respiratorias. Las partículas del aerosol microbiano pueden permanecer suspendidas en el aire por largo tiempo; conservando por largo tiempo su infecciosidad o virulencia o perdiéndola. Las partículas de 1 a 5 micras penetran fácilmente en los alvéolos pulmonares y pueden permanecer en ellos.



Todos los pacientes en general deben considerarse como potencialmente infecciosos y ser sometidos a los mismos procedimientos de control de infección.⁵⁶

7.8 Clasificación de los accidentes laborales.

1. Exposición Parenteral:

a. Percútaneo:

Se refiere al pinchazo con aguja o penetración de cualquier instrumento como por ejemplo bisturí, elevador etc. que sea punzopunzante, que produzca sangrado espontáneo o provocado



Accidente Percútaneo⁵⁶

Contacto con mucosa: Salpicadura de sangre u otro fluido contaminado en la mucosa ocular.

a. Contacto con piel no intacta:

En los casos donde exista pérdida de continuidad bien sea por presentar heridas y/o laceraciones por raspadura, abrasión o persona con dermatitis⁴⁵



Laceración⁵⁶

Exposición cutánea:

Contacto con piel intacta: Aquellos casos en donde no hay pérdida de continuidad



Exposición cutánea por accidente⁵⁶

El contagio en un Accidente Laboral:

Se establece solo si hay :

1. Contacto directo con sangre y/o secreciones de un paciente portador de una enfermedad infecciosa.

2. Contacto indirecto con instrumentos odontológicos y/o equipos y/o con superficies ambientales contaminadas.

Cadena de la infección o condiciones para que se presente un contagio.

Debemos considerar los siguiente para que se produzca una infección dentro del consultorio odontológico:

- * Huésped Susceptible

- * Agente patógeno eficiente y cantidad de microorganismos suficientes para producir la enfermedad.

- * Puerta de entrada en el Huésped.

Prácticas Recomendadas por El Servicio de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas "Dra. Elsa La Corte" Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela, basadas en lo propuesto por los Organismos Internacionales Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Centro para la Prevención y del Control de Enfermedades de Atlanta para la Prevención de Accidentes Laborales en Odontología.

7.9 Manejo en el consultorio.

Manejo de los instrumento punzopenetrantes:

Son instrumentos punzopenetrantes:

- * Agujas

- * Escalpelos o bisturís

- * Fresas de alta y baja velocidad ⁴⁵

- * Elevadores

- * Exploradores

- * Instrumentos cortantes a mano

- * Alambres de ortodoncia

* Cualquier instrumento que pueda penetrar piel y mucosas.

Estos instrumentos deben manipularse con guantes tanto el operador como el auxiliar; las puntas activas se colocan en dirección contraria al operador, en perfecto orden y que no se monten unos instrumentos con otros para evitar un accidente.

En el caso del personal de limpieza deben usarse guantes gruesos de uso domestico para evitar un pinchazo durante su limpieza.

En caso del uso de elevadores durante una cirugía, el operador debe proteger el lado contrario al que se está trabajando con una gasa para protegerse en caso de que el instrumento se resbale.

Manejo de especímenes quirúrgicos:

Todo espécimen que va a ser procesado posteriormente, bien sea material para biopsia o dientes, deben ser almacenados en envases resistentes para el transporte ⁽¹⁾.

Al colocarlo dentro del envase se debe evitar tocar la superficie externa ya que contaminará el mismo.

Los dientes extraídos son considerados como material infeccioso, deben ser procesados de la siguiente manera:

* Eliminar la superficie de periodonto o calculo dental remanente con fricción y sí no es posible con el uso de ultrasonido.

* Sumergir los dientes en hipoclorito de sodio en solución 1:10 por 30 minutos.

* Si van a ser procesados deben usarse las medidas de bioseguridad en el laboratorio, además del uso de lentes, tapaboca y bata manga larga con puño.

Procedimientos para la manipulación de la basura:

La sangre, líquidos succionados y otros desechos deben descargarse en el servicio de alcantarillado público, asumiendo que la ciudad procesa las aguas servidas antes de ser eliminadas definitivamente.

Los elementos punzopetrantes descartables deben colocarse en recipientes de plástico fuerte, de boca angosta y resistente a pinchazos y fracturas.

Otros desechos como rollos de algodón, gasas, campos y guantes usados deben remojarse en una solución con una proporción de 1 taza de cloro por 10 de agua durante por lo menos 10 minutos y luego colocarse en bolsas cerradas e impermeables, identificadas como material contaminado.

Procedimientos para la manipulación de envíos al laboratorio:

Es importante que exista una comunicación directa con el personal de laboratorio.

Los instrumentos y otros elementos auxiliares que se hayan usado en el paciente para enviar al laboratorio, deben ser procesados de tal manera de evitar que el personal auxiliar y técnico del laboratorio se contagien.

Las impresiones, registros de mordida en cera, modelos de yeso, aparatos protésicos u ortodóncicos deben limpiarse y desinfectarse antes de ser manipulados por el personal del laboratorio.

En general un germicida de acción intermedia como desinfectante hospitalario tuberculicida es suficiente por ejemplo cloro en proporción 1 a 10 de agua ⁵⁶

Evaluación de tipos de accidentes:

*Accidente percutáneo; pinchazo con sangrado

⁵⁶ . OPS/OMS 1997., ***La Salud Bucodental Repercusión del VIH/SIDA en la práctica odontológica.*** Organización Panamericana de la Salud. División de Sistemas de Servicios de Salud. División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles. Washington, DC

*Salpicadura de sangre o fluidos en piel o mucosa no intacta

*Salpicadura de sangre o fluidos en mucosas

*Mordedura realizada por un paciente.

Evaluación del tipo de fluido o tejido:

*Sangre

*Fluidos que contengan sangre

7.10 Conducta a seguir de acuerdo al tipo de paciente.

Accidente percutáneo:

1. Mantener la calma
2. Suspender la asistencia al paciente
3. Retirar el objeto con el que se produjo el accidente para la evaluación de cantidad y tipo de secreción contaminada.
4. Retirar los guantes



Retiro de guantes ⁵⁶

5. Limpiar la herida con agua y jabón sin restregar y permitiendo que la sangre fluya libremente de la herida o inducirla si es necesario durante 2 a 3 minutos bajo el chorro de agua corriente.



Induciendo el sangrado de la herida ⁵⁶

6. Evaluar y clasificar la herida y el accidente de acuerdo al tipo y la posibilidad de contagio

7. Proteger la herida con gasa y adhesivo

8. El paciente y la historia deben permanecer con el personal de salud que sufrió el accidente hasta su evaluación por el médico infectólogo de guardia .

9. Desinfectar la herida con jabón a base de povidina yodada o solución de gluconato de clorhexidina.

10. Cubrir la herida con un apósito impermeable o suturar de ser necesario .

Reportar el accidente al centro epidemiológico más cercano.

13. Comenzar con la quimioprofilaxis antiviral

Salpicadura de sangre o fluidos en piel intacta:

1. Lavar con agua y jabón y chequear que la piel esté intacta
2. Sí no hay solución de continuidad no hay necesidad de terapia antirretroviral
3. Reportar el accidente.

Salpicadura de sangre o fluidos en mucosa ocular:

1. Evaluar el tipo de fluido y posible contagio
2. Lavar inmediatamente con suero fisiológico o en su defecto abundante agua .
3. Reportar el accidente ⁵⁷

⁵⁷ Tovar V¹; Guerra ME²; Carvajal A³ **ACCIDENTES LABORALES Y RIESGO A CONTRAER INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B y C EN EL CONSULTORIO ODONTOLÓGICO.** Acta odontol. venez v.42 n.3 Caracas set. 2004

Capítulo 8
Situación de la Influenza A (H1N1) en México y el mundo.

8.1 Situación Actual en el Mundo.

8.2 Situación actual de la epidemia hasta el 12 de Octubre del 2009.

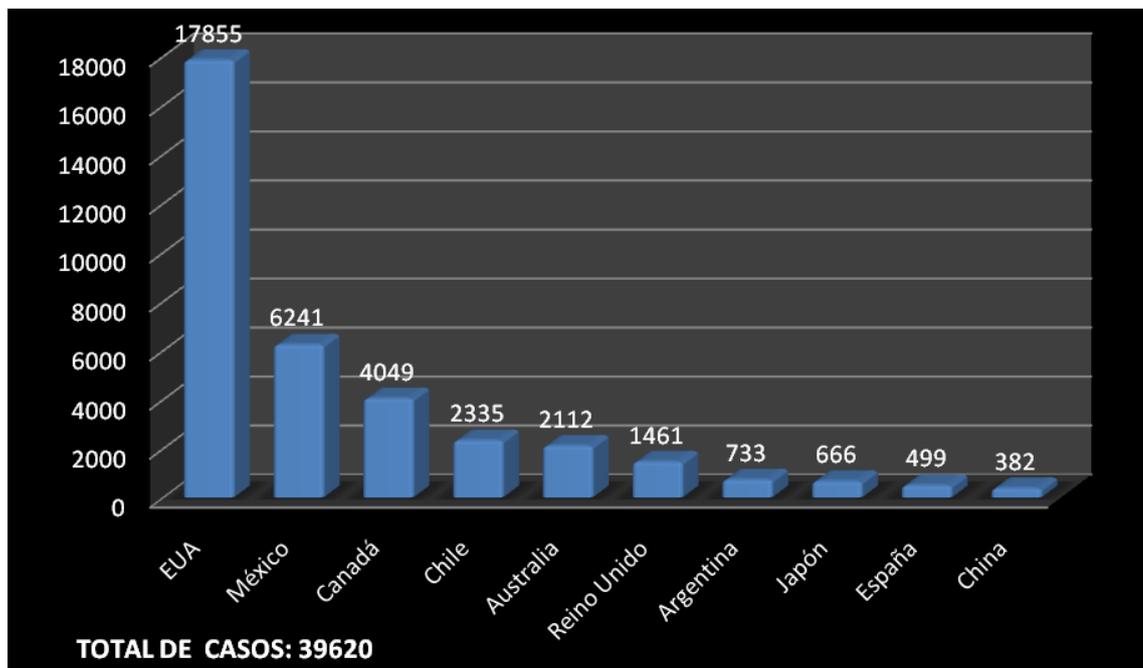
8.3 Noticias de Medios de la situación actual de la epidemia .

Situación de la Influenza A (H1N1) en México y el mundo

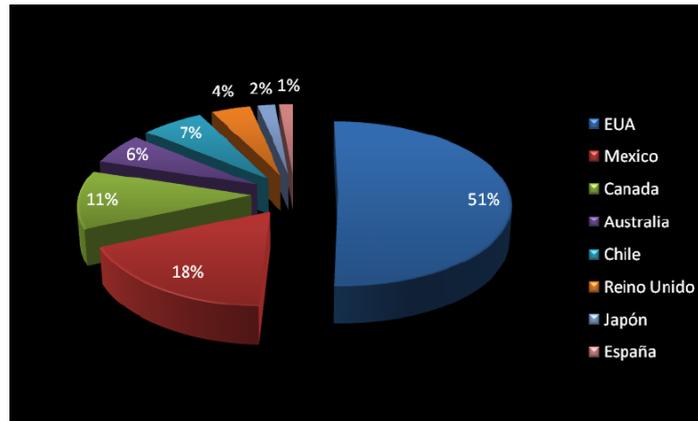
8.1 Situación Actual en el Mundo

Los primeros brotes de Influenza A H1N1, fueron reportados el 24 de abril de 2009 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hasta la fecha de elaboración de este documento (17 de junio de 2009), han sido registrados un total de 39620 casos (ver figura 1) y 167 muertes .

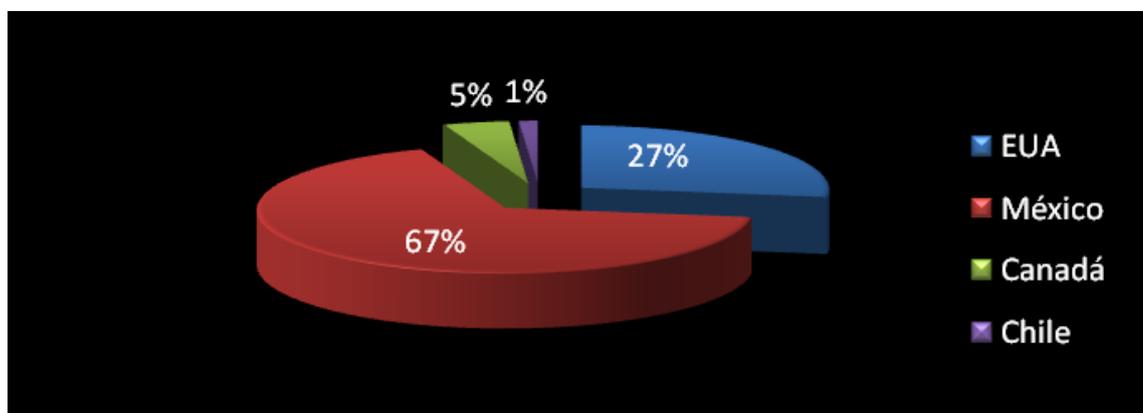
Los países con mayor número de casos son Estados Unidos y México, quienes aportan un 51% y 18% respectivamente, sobre el total de casos a nivel mundial, seguido por Canadá con 12%, Chile con 7%, Australia con 5% y Reino Unido con 4%. La mortalidad por el virus de la Influenza A (H1N1) se ha presentado en 10 países. México aun lidera los casos mortales con 108, seguido por Estados Unidos con 44. De lejos, Canadá aporta 7 casos, Chile 2 y seis países que presentan un caso mortal hasta la fecha. Así, México aporta el 67% del total de decesos, seguido por Estados Unidos con 27% .⁵⁸



Países con mayor número de casos por Influenza A (H1N1) Junio 17 de 2009. Fuente: Elaborado por los autores con base en los reportes generados por la OMS⁵⁸



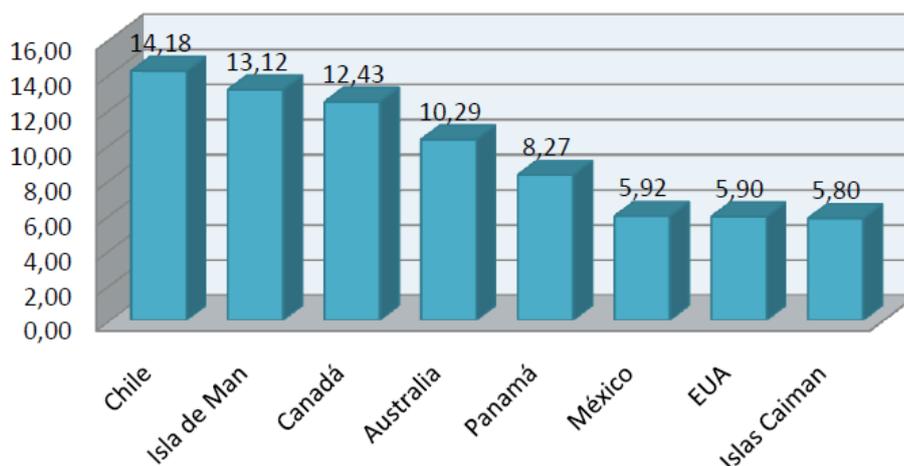
Porcentaje de casos de Influenza A (H1N1) Junio 17 de 2009⁵⁸



Porcentaje de muertes a casasa de Influenza A (H1N1) por país ,Junio 17 de 2009⁵⁸

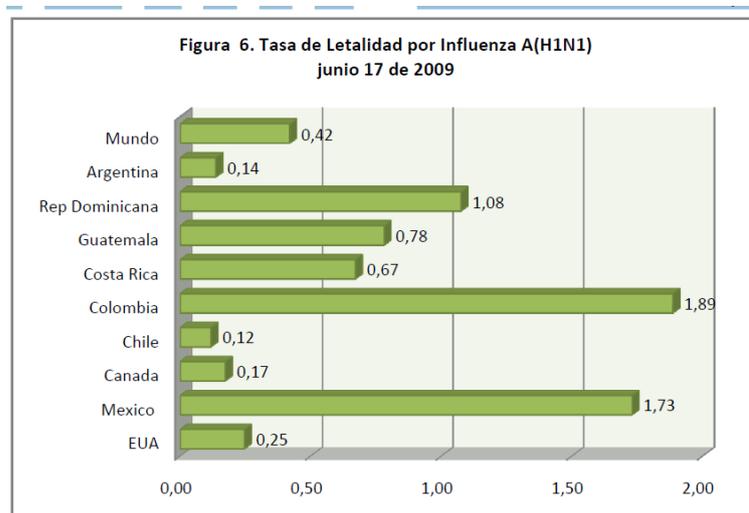
Después de varias semanas desde que el virus fue identificado por primera vez, han ocurrido cambios en la incidencia de esta enfermedad en diferentes países. De acuerdo entonces con los últimos reportes de la OMS, Chile lidera la tasa de incidencia con 14 casos por 100 mil habitantes. Sigue en su orden la Isla de Man, territorio británico que ha sido registrado por la OMS, con una incidencia de 13; esto se explica debido a que su población es bastante pequeña pues no supera los 8 mil habitantes, y ante la presencia de tan solo un caso se genera un resultado bastante alto en este indicador. Posteriormente se encuentran Canadá con 12, Australia con 10 y Panamá con 8. Por su parte México y Estados Unidos poseen una incidencia similar de 5 casos (Figura 5).

De manera ilustrativa, comparando la incidencia actual del virus en México con el brote de influenza A H1N1 de 1918, es posible afirmar que este indicador actual es muy bajo debido a que en esa época, a los 20 días de iniciada la epidemia en este país, un periódico había reportado una incidencia aproximada de 428 x 100.000 Habitantes



Incidencia (x100 mil hab.) de A (H1N1) Junio 17 de 2009. Fuente: Elaborado por los autores con base en los reportes generados por la OMS⁵⁸

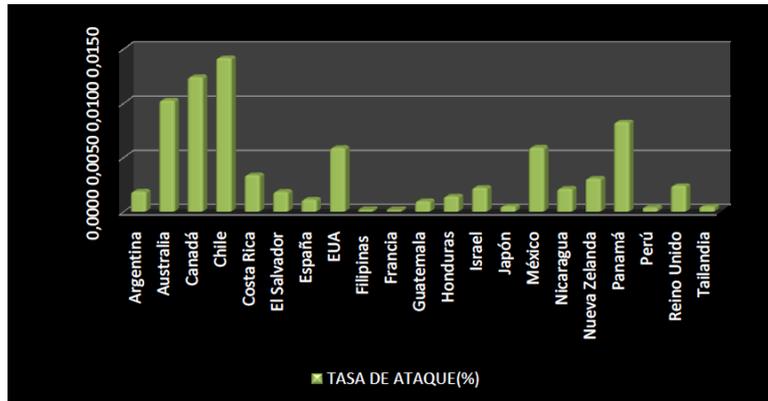
La tasa de letalidad es un indicador que muestra la proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por esta misma en un periodo y espacio geográfico determinado. Así, los resultados muestran que Colombia posee la tasa de letalidad más alta con 1.89 defunciones por cada 100 enfermos, seguido por México con 1.73 y República Dominicana con 1.08 (ver figura 6) sin embargo, es importante considerar que esta información está sujeta a cambios permanentes debido a la evolución de la enfermedad y al número de casos mortales en cada país.



Tasa de Letalidad por A (H1N1) Junio 17 de 2009⁵⁸

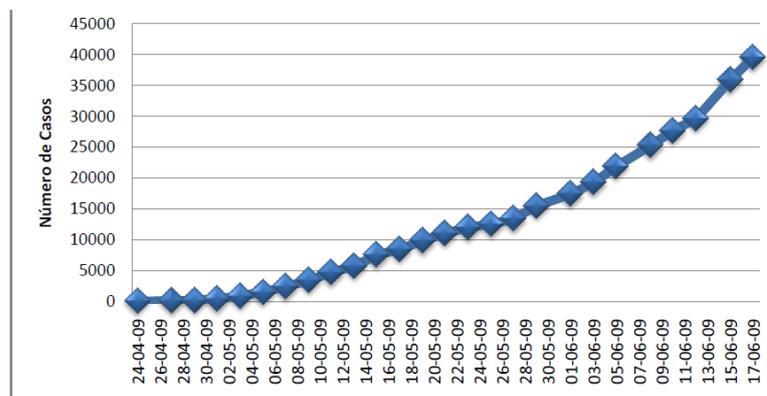
En la Tasa de ataque, que es la proporción de una población que sufrió de una enfermedad dentro de un periodo de tiempo determinado, para la Influenza A(H1N1), durante el periodo de análisis, se destaca que Chile presenta la tasa más elevada con un 0,014% de la población que ha sido afectada por el virus (Ver figura 7). Esto quiere decir que hasta el momento la Influenza ha afectado a 2235 chilenos. Países como Canadá

y Australia también tienen los porcentajes más elevados después del país austral con 0,014% (4049 personas) y 0,012% (2112 personas).



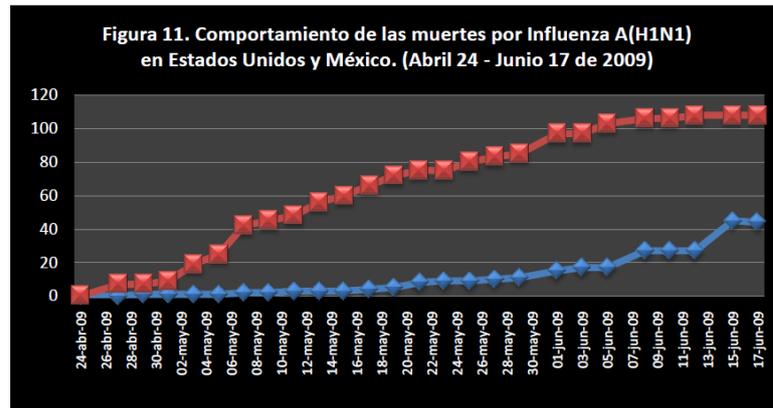
Tasa de ataque por A (H1N1) en algunos países Junio 17 de 2009⁵⁸

Al observar el comportamiento de los casos totales a nivel mundial, desde el inicio de la epidemia, se aprecia una tendencia hacia el aumento (ver figura 8). En el caso particular de Estados Unidos y México, aunque el país latinoamericano lideró las estadísticas de casos en el inicio de los registros de la enfermedad, después del 12 de mayo, aproximadamente, la nación norteamericana ha tenido un incremento más elevado en los números de casos y ha liderado hasta el momento los indicadores de frecuencia del virus al nivel mundial.



Comportamiento de casos por A (H1N1) Abril 24 – Junio 17 de 2009⁵⁸

A nivel mundial se observa igualmente una tendencia hacia el aumento progresivo de defunciones a causa de este virus.. En el caso específico de Estados Unidos y México, sólo se observa una tendencia epidémica en México ya que Estados Unidos se mantiene más constante, posiblemente al manejo de los casos .



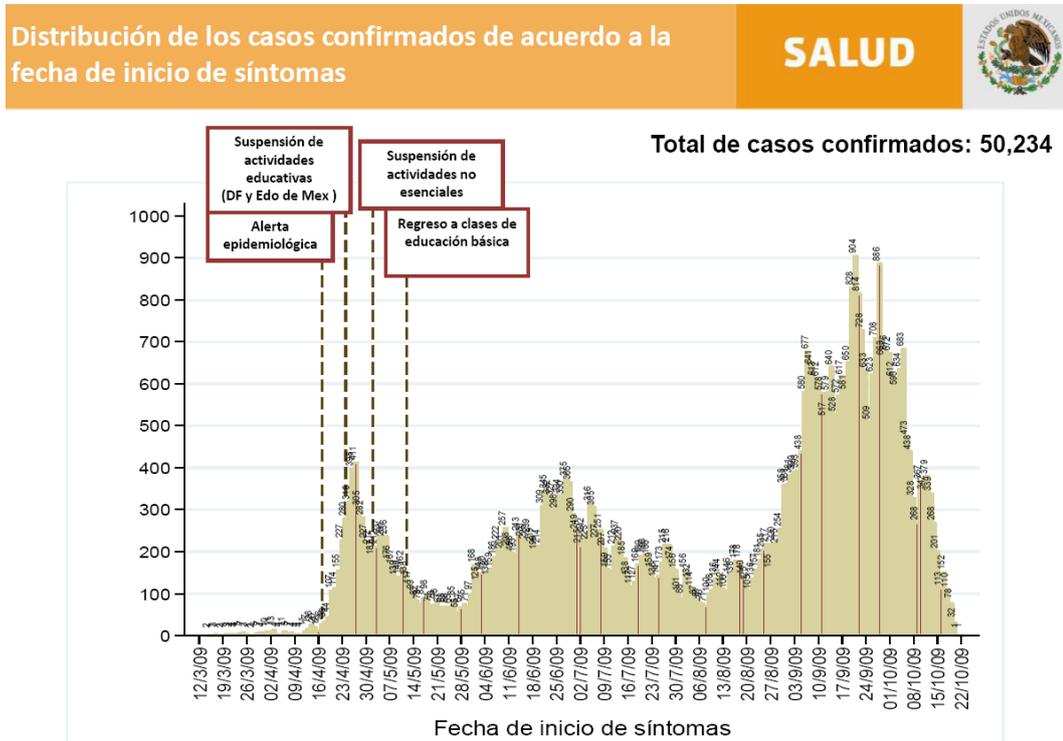
Comportamiento de las muertes por A (H1N1) en Estados UNIDOS Y México(Abril 24-Junio 17 de 2009).⁵⁸

Finalmente, estos resultados muestran una tendencia sostenida en el aumento progresivo de casos y de países afectados por el virus. La OMS ha elevado a la fase 6 el nivel de alerta para esta pandemia cuyo propósito es la generación de respuestas efectivas por parte de todas las naciones para reducir el impacto de la influenza tipo A(H1N1) en la población. Ha sido notable la capacidad de este virus para transmitirse de persona a persona en países que pertenecen a diferentes regiones en el mundo y, ante esta situación, el tiempo es limitado para organizar y poner en práctica las medidas de mitigación planificadas por parte de los sistemas de salud .

La enfermedad ha demostrado ser hasta el momento de una gravedad moderada debido, entre otras razones, a que la mayoría de los afectados se han recuperado sin necesidad de atención médica ni de hospitalización. Sin embargo, se requiere de una atención mayor en la vigilancia para identificar tanto los cambios en el virus como también las limitaciones de los sistemas e instituciones de salud para garantizar las respuestas apropiadas ante este problema de salud pública.⁵⁸

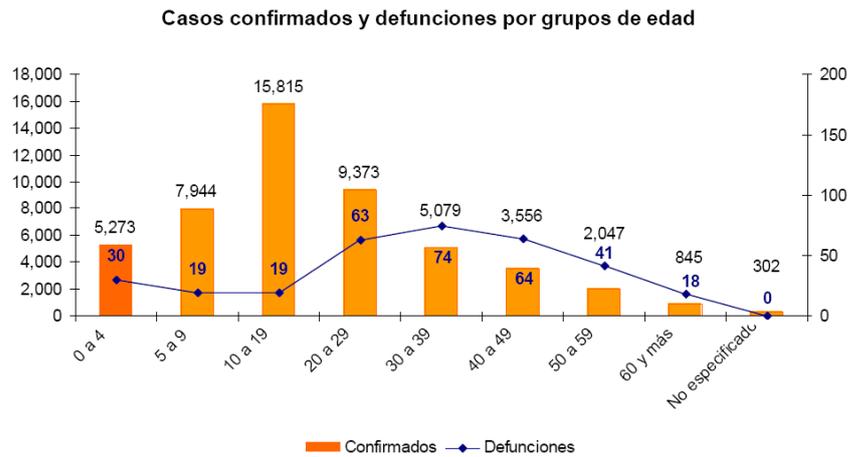
⁵⁸ Ángela Natalia Agudelo Suárez. Médica Veterinaria. Candidata M. Sc. Salud pública, **SITUACIÓN DE LA INFLUENZA TIPO A (H1N1) EN EL MUNDO**. Boletín del observatorio en salud, Vol. 2, No. 2, 2009

8.2 Situación actual de la epidemia hasta el 26 de Octubre del 2009.⁵⁹



Distribución de los casos confirmados de acuerdo a la fecha de inicio de los síntomas⁵⁹

Casos confirmados y defunciones por grupos de edad
(50,234 casos confirmados y 328 defunciones)



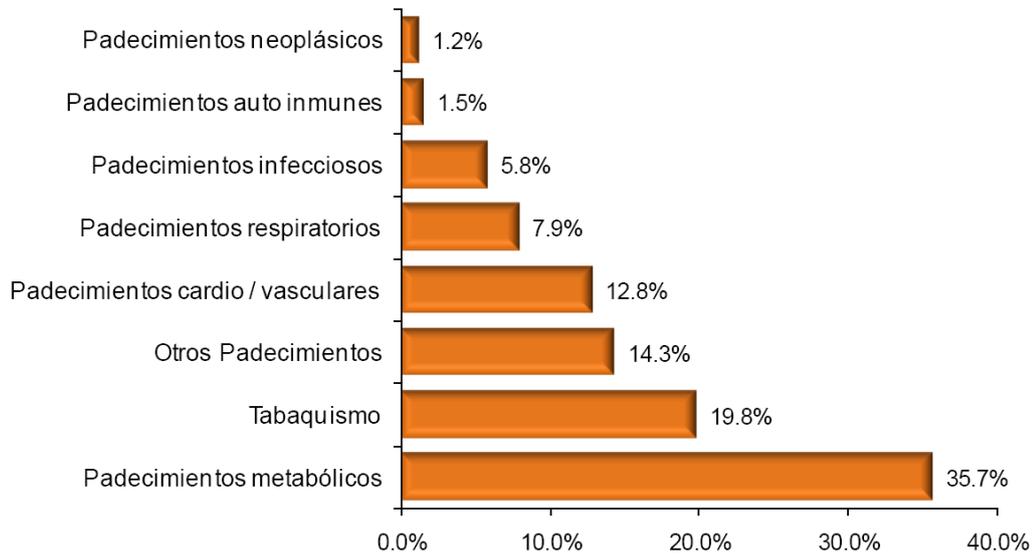
FUENTE: Casos confirmados: Base de datos InDRE; Defunciones: CONAMED.

⁵⁹ <http://influenza.salud.gob.mx>

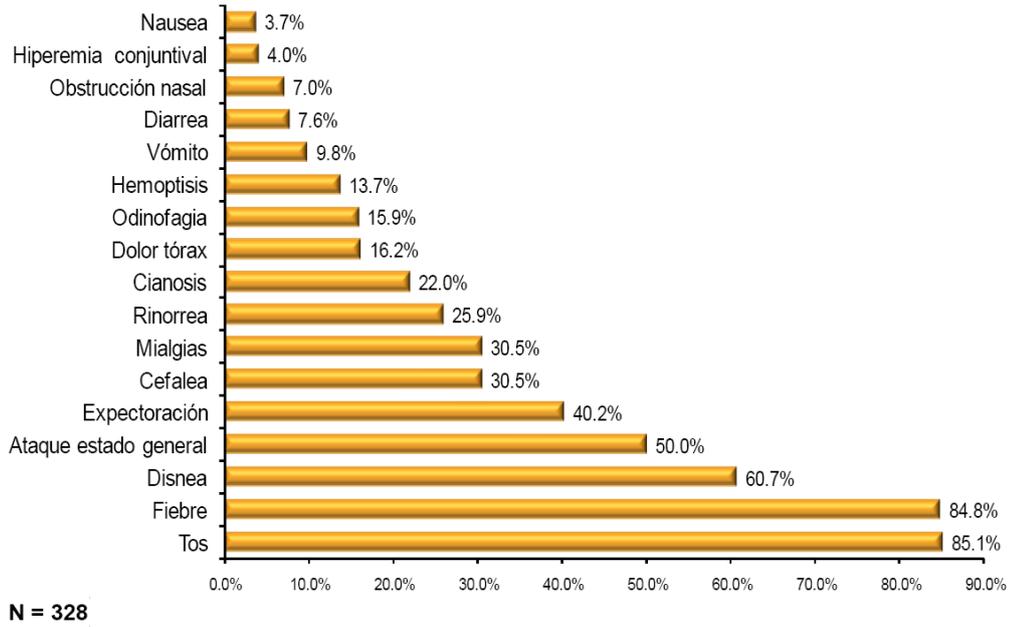
Distribución de las defunciones de los casos confirmados por grupo de edad. ⁵⁹



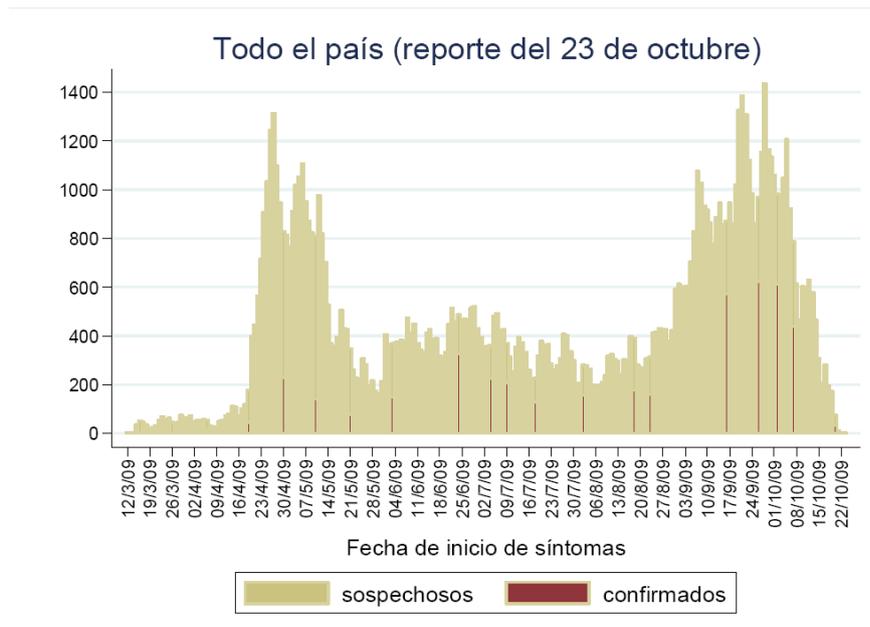
Defunciones según sexo y edad. ⁵⁹



Antecedentes Patológicos. ⁵⁹

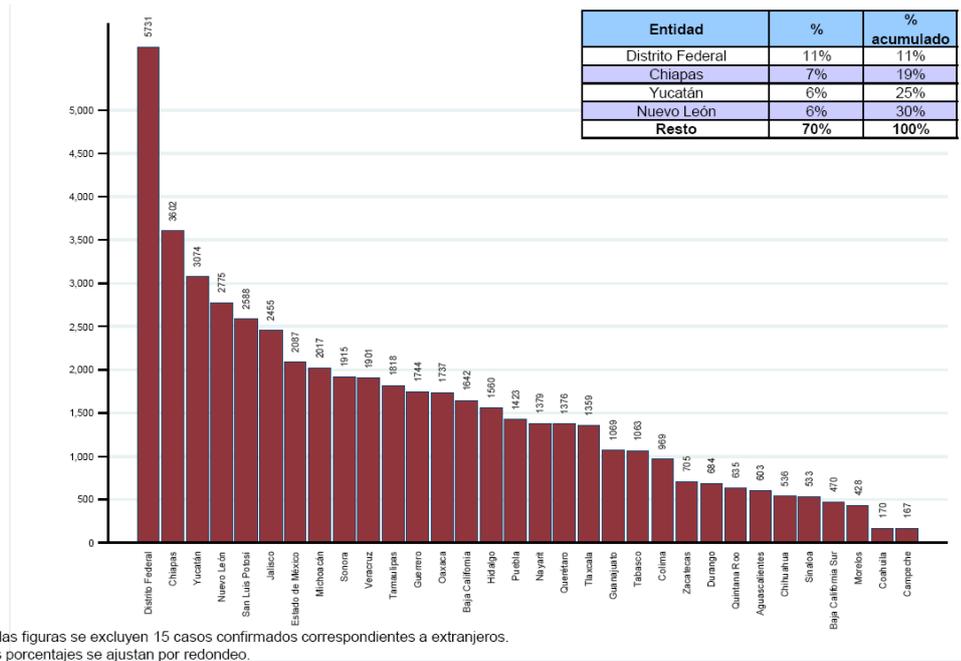


Principales síntomas de los fallecidos. ⁵⁹



Fecha de inicio de los síntomas en casos sospechosos y confirmados. ⁵⁹

Virus de la influenza A



^{1/} En las figuras se excluyen 15 casos confirmados correspondientes a extranjeros.

^{2/} Los porcentajes se ajustan por redondeo.

Fuente: Base de datos INDRE.

En los 50, 234 casos confirmados se distribuyen en los 32 estados de la República.⁵⁹

Regiones	Total Acumulado	
	Casos	Muertes
Oficina Regional de la OMS para África (AFRO)	13297	75
Oficina Regional de la OMS para las Américas (AMRO)	160129	3539
Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental (EMRO)	14739	96
Oficina Regional de la OMS para Europa (EURO)	Más de 63000	Al menos de 261
Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático (SEARO)	41513	573
Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental (WPRO)	122267	455
Total	Más de 414945	Al menos 4999

*Dado que la OMS ya no requiere que los países reporten los casos confirmados individuales de AH1N1, el número reportado de casos puede ser inferior al número real de casos

*Fuente: OMS al 11 de octubre de 2009

Casos y defunciones de influenza AH1N1 a nivel internacional.⁵⁹



•Fuente: OMS al 18 de octubre de 2009

Presencia de casos confirmados de influenza AH1N1 a nivel internacional.⁵⁹

8.3 Noticias de Medios de la situación actual de la epidemia.⁶⁰

Fuente: México Sano, año 2 num.10 2009

Repunta contagio por el virus de la influenza A(H1N1).

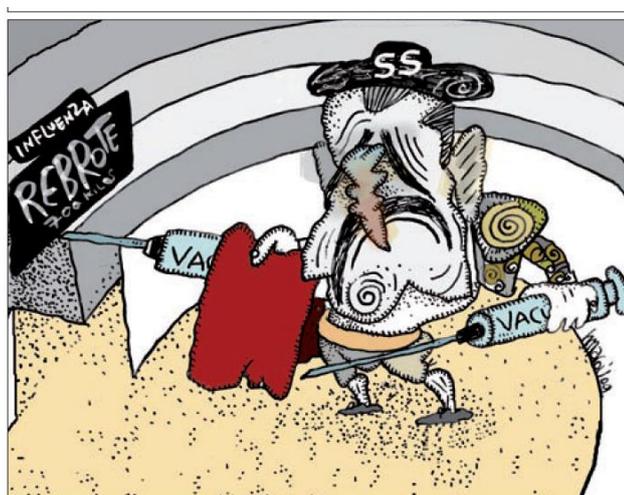
* *No es tan grave como en el mes de mayo, pero seguramente se mantendrá así durante la temporada invernal: Secretario de Salud*

En la segunda semana de septiembre México registró el tercer repunte de contagios por el virus de la influenza humana, lo que llevó al cierre de escuelas en el estado de Sinaloa, reconoció en entrevista televisiva el doctor José Ángel Córdova, secretario de Salud. Luego del primer brote de influenza A(H1N1) registrado a finales del mes de abril, y que gracias a las medidas preventivas tomadas por la Secretaría de Salud alcanzó el porcentaje de contagio más bajo el 15 de mayo, la curva epidemiológica ha pronunciado su cima en dos momentos: uno el 26 de junio, al registrarse 375 casos en un día, y el último, a principios de septiembre, con 282 casos.

De acuerdo con el titular de Salud, los estados más afectados son en primer lugar Sinaloa, seguido del Distrito Federal, Durango, San Luis Potosí y Tlaxcala, y se prevé que se mantenga esta tendencia durante la época invernal. Al 15 de septiembre, el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) reportó 25 mil 214 casos de influenza confirmados y 217 defunciones, por lo que las secretarías de Salud y Educación Pública están implementando acciones conjuntas para

reforzar los trabajos de prevención y promoción de la salud, así como los filtros sanitarios escolares a fin de contener el esparcimiento del virus.

Al respecto, el doctor Córdova señaló que “la situación no es tan grave como la registrada en mayo”, sin embargo, exhortó a la población a reforzar los filtros escolares, familiares y a recordar la importancia de lavarse las manos, el estornudo de etiqueta y no tocarse la cara”. Asimismo anunció que durante la primera semana de octubre se aplicará la vacuna contra la influenza estacional, en tanto que el biológico contra la nueva influenza, la A(H1N1), podría aplicarse a finales del mismo mes, empezando por el personal médico, sobre todo el encargado de cuidar a niños menores de seis meses de edad, que no tienen defensas que los protejan.



Caricatura correspondiente al reporte.⁶⁰

Se preparan ante un posible rebrote durante la temporada invernal

A fin de fortalecer el Sistema Nacional de Salud y poder contener la gran amenaza que ha significado la influenza, primera pandemia del siglo XXI, la Secretaría de Salud, en coordinación con las distintas instituciones del sector, inició la capacitación de médicos, enfermeras y personal de salud, mediante una serie de cursos que se llevarán a cabo a nivel nacional durante agosto y septiembre.

Debido a que se espera un incremento en el número de enfermedades respiratorias durante la próxima temporada invernal, la dependencia busca dotar al personal de salud de las herramientas clínicas para la atención de los casos de influenza A(H1N1) en el consultorio de primer nivel de atención, independientemente de que sea público o privado.

Las tareas de capacitación arrancaron en el Auditorio “Nanahuatzin” del Centro Nacional de Rehabilitación, con el curso denominado *Diagnóstico Oportuno, Manejo Clínico y Precauciones en el Tratamiento de la*

Influenza A(H1N1), al que asistieron médicos y enfermeras del Distrito Federal, así como de nueve entidades federativas.

Al inaugurar el primer curso, el secretario de Salud, José Ángel Córdova Villalobos, precisó que el mayor conocimiento de la influenza hace necesario actualizar la información y hacerla accesible a todo el personal médico.

En la actualidad, agregó, hay mayor conocimiento sobre la epidemiología, manejo clínico y diagnóstico de laboratorio del virus de la influenza, no sólo en México sino en el mundo, por lo que resulta indispensable retomar esa información para homologar los programas y guías clínicas del manejo de pacientes afectados por esta causa.

Puntualizó que los cursos se impartirán de manera gratuita en todo el país, ya que el interés es homologar la forma de actuar sobre el tratamiento, los pacientes que deben hospitalizarse y el manejo del equipo especializado para evitar daños subsecuentes.

Por su parte, el subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, Mauricio Hernández Ávila, explicó que el curso se dividió en tres módulos, el primero de ellos está dirigido a médicos y enfermeras, el segundo a hospitales y el tercero a líderes del Sistema Nacional de Salud. Durante este primer curso se abordaron los ámbitos básicos de virología, laboratorio, diagnóstico clínico, utilización de medicamentos y de la vacuna contra la influenza.

Finalmente, el funcionario dio a conocer que la Secretaría de Salud trabaja con las diversas instituciones del sector para tener un inventario real del número de camas censables, de terapia intensiva, especialistas, neumólogos clínicos pediatras y de adultos, terapistas intensivos, infectólogos, epidemiólogos, personal médico y de enfermería, con el fin de estar preparados ante un posible rebrote de esta pandemia en la temporada invernal.

El éxito de la vigilancia epidemiológica depende de la participación de todos los estados: Córdova

En materia de salud la vigilancia epidemiológica es fundamental y ante la presencia de enfermedades como la influenza A(H1N1), ésta debe ser congruente con las nuevas necesidades y apta para la detección oportuna de las emergencias, en la que fluya información adecuada, completa y de calidad, aseguró el secretario de Salud, José Ángel Córdova Villalobos, durante la *XI Sesión Ordinaria del Consejo Nacional de Salud*, en San Luis Potosí. El doctor Córdova Villalobos puntualizó que la vigilancia epidemiológica depende de la participación de todos los estados, sus sistemas estatales e instituciones de salud, por lo cual exhortó a los

secretarios estatales a sumarse de manera activa y coordinada en esta acción, ya que de esta forma podrán limitar la transmisión de enfermedades como la del virus de la influenza A(H1N1) y otras patologías, para las cuales se debe tener respuesta contundente.

Acotó que la inversión de largo plazo para la construcción de capacidades humanas en la vigilancia de enfermedades, la alerta temprana y el reconocimiento de nuevos padecimientos, es indispensable para enfrentar

las amenazas como la pandemia de influenza A(H1N1). Informó que ante la potencial nueva amenaza para el periodo invernal por la influenza humana, se realizan los preparativos mediante el *Plan Nacional de Preparación y Respuesta*, que considera aspectos de prevención y promoción, atención médica y hospitalaria, diagnóstico de laboratorio, comunicación, reserva estratégica, coordinación, investigación y desarrollo, los cuales deben instrumentarse por todos los estados de manera oportuna.

Córdova apuntó que es probable que la nueva ola de influenza A(H1N1) se

adelante en México, por lo que se deben reforzar los mecanismos de contención y de coordinación con la ciudadanía. De ahí que se estudia la viabilidad de que el laboratorio al que se le comprará la vacuna contra esta enfermedad adelante la entrega en octubre o noviembre, en lugar de lo previsto hasta diciembre.⁶⁰

⁶⁰ www.salud.gob.mx

Conclusiones.

La influenza es una enfermedad infecciosa viral altamente transmisible y de alto impacto en salud pública y con un potencial epidémico que es preocupante en diversos aspectos en forma global, motivo por el cual su prevención debería ser una prioridad en todos los países. Recientemente la influenza plantea una seria preocupación para la humanidad que obliga aun mas a reforzar las ideas y estrategias que sobre la prevención deben enfocarse. Los avisos de la naturaleza son constantes, acerca del riesgo inminente de algunas infecciones emergentes que tienen la potencialidad de diseminarse mundialmente y tener un impacto devastador. Hoy más que nunca los brotes de influenza aviaria que han ocurrido en aves y en humanos constituyen un claro recordatorio para los sistemas de salud pública sobre la importancia de estar preparados para responder a una posible pandemia de influenza. La vacunación, como una estrategia más de prevención, debe extenderse su aplicación en grupos de riesgo en todos los países de la región, que no escapan a la posibilidad de ser afectados por una pandemia de influenza.

El mundo está a la expectativa de la eficacia de los nuevos medicamentos y vacunas para poder lograr erradicar esta enfermedad.

A través de la historia nos podemos dar cuenta que esta enfermedad ha acatado la preocupación del hombre por tratar de erradicar esta enfermedad, así como los cambios que sufre esta y la evolución y avances que ha tenido su forma de ser diagnosticada y tratada.

Es importante para todo profesional de la salud conocer este tipo de enfermedades infecciosas que aquejan a su comunidad, pues es una forma de evitar su propagación, la peligrosidad del virus de la influenza radica principalmente en su forma de contagio y diseminación, y que los síntomas son muy semejantes a los de una gripe común, pero de complicaciones mortales para las personas que lo contraen si no se detecta a tiempo.

Afortunadamente hoy en día contamos con nuevas tecnologías que nos permiten prevenirla, y tratarla si esta se detecta a tiempo , antes qu las complicaciones acentúen el problema.

Con las nuevas medidas preventivas y normas de manejo en el consultorio dental, el cirujano dentista ha disminuido radicalmente el potencial de transmisión de enfermedades infecciosas, y tiene ya en mente que cualquier paciente es potencialmente infeccioso.

Las estadísticas de la OMS nos muestran que a pesar de los avances que se ha tenido con respecto a la enfermedad esta sigue siendo un problema grave de salud pública y que se debe estar al pendiente de la evolución que tenga la propagación del virus de la influenza. En estos días se habla mucho de la influenza A H1N1, pero este tipo de virus muta

de diferentes formas y el día de mañana puede nuevamente propagarse algún otro virus de la familia de la influenza que aún no conozca el hombre.

Referencias Bibliográficas.

1. http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/_1918_pandemicflu_gov/documents_media/06.htm
2. Guadalupe Ayora-Talavera. **Influenza: Historia de una enfermedad.** Rev Biomed 1999; 10:57-61.
3. Crosley A. The influenza Pandemic of 1918. In: Osborn J.,Ed. **Influenza in America 1918-1976.** New York: Academic Press; 1977.
4. <http://www.scribd.com/doc/17448310/GRIPEAH1N1130709>
5. <http://www.scribd.com/doc/17448310/GRIPEAH1N1130709>
6. <http://www.flickr.com/photos/freech/3491403153>
7. Pérez-Padilla R., Torre-Bouscoulet L. **La medicina respiratoria y la nueva gripe A/H1N1: la visión desde México.** Arch Bronconeumol. 2009; 45:313-4.
8. Saldaña Díaz O., Carreón Méndez C.A., Díaz Soto E. **Epidemia de gripe nueva A (H1N1): la visión desde un servicio de urgencias de México DF.** Emergencias. 2009; 21:224-7.
9. www.zocalo.com.mx
10. Hugo Apolonio Sandoval García, Deyanira Pacheco Tovar , Olga Yadira Barbosa Cisneros, Araceli Gomez Corvera, Maria Argelia López Luna. **Generalidades sobre virología y enfermedades virales**, Informato , Año 4, Número 21-22. Septiembre-Diciembre 2008.
11. Jawetz, Melnick y Adelberg. Geo F. Brooks, Janet S Butel, Stephen A. Morse **Microbiología Médica**, 18e. Ed. Manual Moderno. 2005
12. Kenneth J Ryan, C. George, **Microbiología Médica. Una Introducción a las enfermedades Infecciosas.** 4e. Ed. McGraw-Hill. 2005
13. Lansing M. Prescott, **Microbiology.** 5e Ed. McGraw-Hill, 2002
14. Hugo Apolonio Sandoval García, Deyanira Pacheco Tovar , Olga Yadira Barbosa Cisneros, Araceli Gomez Corvera, Maria Argelia López Luna. **Generalidades sobre virología y enfermedades virales**, Informato , Año 4, Número 21-22. Septiembre-Diciembre 2008.
15. Madigan Michael T, **Biología de los Microorganismos.** 10e. Ed Prentice Hall. 2003
16. Franco Paredes, Carlos ; Rodríguez Morales, Alfonso J. ; Santos Preciado, José I. **Aspectos clínicos y epidemiológicos de la influenza** CIMEL. Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana ,2006.
17. Heli Salgado Reyes, **Influenza: actualización de conceptos**, IATREIA / VOL 15/No.4 / DICIEMBRE / 2002.
18. <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Virusrespiratorios.pdf>.
19. <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Virusrespiratorios.pdf>.

20. <http://ranf.com/gripe/influenza/cap02.pdf>
21. Beatriz Savorito de Haro Lidia Román González, **Virus con Genomas Fragmentados**, <http://www.bioline.org.br/journals>.
22. <http://bioinfo5.ugr.es/GenMol/VirusConGenomaFragmentado.doc>.
23. Heli Salgado Reyes, **Influenza: actualización de conceptos**, IATREIA / VOL 15/No.4 / DICIEMBRE / 2002.
24. www.cucs.udg.mx/observatorio/index.php?Id=65.
25. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Editorial Mandell, Douglas and Bennett's, **Principles and Practice of Infectious Disease**. 5th ed. 2000.
26. Feigin RD. En: **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. 1998.
27. Moore D, Vaudry W, Scheifele D, Halperin S, Déry P, Ford-Jones E, Arishi H, Law B, Lebel M, Saux N, Grimsrud K and Tam T. **Surveillance for Influenza Admissions Among Children Hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program Active Centers, 2003-2004**. Pediatrics 2006.
28. Dra. Juanita Zamorano, Dra. Isolda Budnik, **Manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes**, disponible en <http://www.neumologia-pediatrica.cl>.
29. Klugman K, Madh S, **Neumococcal vaccines and flu preparedness**. Science 2007
30. Van der Meché , Van Doorn PA. **Guillain-Barré and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Immune mechanism and update on current therapies**. Ann Neurol 1995.
31. Shahar E, and Leiderman M: Outcome of Severe Guillain–Barré **Syndrome in Children: Comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy**. Clinical Neuropharmacol. 2003.
32. Jan Hu J, Liang Kao C, Ing Lee P, Ming Cheng C, Yun Lee C, Yi Lu C, Min Huang L. **Clinical Features of Influenza A and B in children and association with myositis**. J Microbiol Immunol Infect 2004.
33. Schror K. **Aspirin and Reye Syndrome: A Review of the Evidence**. Pediatr Drugs 2007.
34. James S. **Review of Aspirin/Reye's Syndrome** . Warning Statement 2004
35. Bolaños Rodolfo - Villegas Jorge . Síndrome de Reye's. Acta Pediátrica de México. Vol. 5 No. 4. 1984.
36. Dra. Aniuska Sutil Rosas Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo, **Síndrome de Reye**, Caracas Venezuela, Octubre 2002.
37. Greaves Kim, Oxford John, Price Christopher, Clarke Geraldine, Crake Tom. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: Measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. Arch Med Inter 2003.
38. Dr. Celso Cerezo, **Respuesta ante una pandemia de Influenza A (H1N1)**, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Guatemala, Mayo 2009.

39. HOSPITAL DE EMERGENCIAS "JOSE CASIMIRO ULLOA" OFICINA DE EPIDEMIOLOGIA Y SALUD AMBIENTAL, **GUÍA TÉCNICA: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INFLUENZA POR VIRUS A H1N1"**.
40. Oficina Regional para Centro América, Panamá y República Dominicana, Centro para El Control y prevención de Enfermedades, CDC/CAP <http://www.cdc-cap.org>; Directrices provisionales, **Uso de medicamentos antivirales en pacientes con infección por el virus nuevo de la influenza A(H1N1) y contactos cercanos.**
42. Kitler M E, Gavino P, Lavanchy D. **Influenza and the work of the World Health Organization.** Vaccine 2002; 20: S5-S14.
42. Nichol K. **The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines.** Vaccine 2003; 21: 1769- 75.
43. Neuzil K M, Dupont W D, Wright P F, Edwards K M. **Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience.** Pediatr Infect Dis J 2001.
44. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen R T, Linder T et al. **Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland.** N Engl J Med 2004.
45. Leonor Jofré M., Cecilia Perret P , Jeannette Dabanch P., Katia Abarca V., Roberto Olivares C.1, Vivian Luchsinger F., Ximena Aguilera S., Viviana Sotomayor P. y Andrea Olea N. **Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia,** Rev Chil Infect 2005; 22 (1).
46. Stephenson I, Nicholson K, Wood J, Zambon M, Katz J. **Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic.** Lancet Infect Dis 2004.
47. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182005000100010&script=sci_arttext&tlng=en%28
48. Caffaratti, M.; Briñón, M. C. Oseltamivir y Zanamivir: **Nuevos antivirales para el tratamiento de la gripe,** CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DEPARTAMENTO DE FARMACIA CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS. Mayo 2004.
49. Dr. Celso Cerezo, **Respuesta ante una pandemia de Influenza A (H1N1),** Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Guatemala, Mayo 2009.
50. Guerra ME; Tovar V., 2001, **Manejo Odontológico del Niño VIH positivo.** Anales Venezolanos de Puericultura y Pediatría. vol 64 # 4.
51. Organización Panamericana de la Salud, David L. Heymann, Editor, **El Control de Enfermedades Transmisibles,** Décimo Octava edición, Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública, 2005
52. Secretaría de Salud de México, **Plan Nacional de preparación y respuesta ante una Pandemia de Influenza,** Primera edición 2006
53. M en C Beatriz Gurrola Martínez QFB. Jorge I García Méndez, **Manejo preventivo del paciente ante el riesgo de contagio en el consultorio dental.** Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM, México, 2005.

54. Ramirez V. De la Rosa et all. **Prevención y control de infección en estomatología** publicación CONASIDA UAM- Xochimilco. 1994.

55. Guerra ME; Tovar V. **Estrategias para el control de infecciones en odontología**, Acta Odontológica Venezolana, v.44 n.1 Caracas ene. 2006

56. OPS/OMS 1997., **La Salud Bucodental Repercusión del VIH/SIDA en la práctica odontológica**. Organización Panamericana de la Salud. División de Sistemas de Servicios de Salud. División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles. Washington, DC

57. Tovar V¹; Guerra ME²; Carvajal A³ **ACCIDENTES LABORALES Y RIESGO A CONTRAER INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B y C EN EL CONSULTORIO ODONTOLÓGICO**. Acta odontol. venez v.42 n.3 Caracas set. 2004.

58. Ángela Natalia Agudelo Suárez. Médica Veterinaria. Candidata M. Sc. Salud pública, **SITUACIÓN DE LA INFLUENZA TIPO A (H1N1) EN EL MUNDO**. Boletín del observatorio en salud, Vol. 2, No. 2, 2009

59. <http://influenza.salud.gob.mx>

60. www.salud.gob.mx