



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA

www.archbronconeumol.org



## Gripe A (H1N1). Experiencia de Estados Unidos

Marcos I. Restrepo<sup>a,b,\*</sup>, Marcela Mazo<sup>a,b</sup> y Antonio Anzueto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>South Texas Veterans Health Care System, Audie L. Murphy Division

<sup>b</sup>Departamento de Medicina, División de Pulmonar y Cuidado Crítico, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Neumonía  
Influenza  
Agentes antivirales

La neumonía e influenza estacional tienen consecuencias importantes en la mortalidad, morbilidad y coste de pacientes alrededor del mundo. A finales del mes de marzo de 2009 se reportó un brote de influenza A (H1N1) en México, que se extendió rápidamente alrededor del mundo, incluyendo Estados Unidos, llegando a nivel de pandemia. La actividad de influenza A (H1N1) ha alcanzado niveles más altos que los reportados en años anteriores, afectando principalmente a la población pediátrica menor de 18 años. Adicionalmente, un grupo de condiciones comórbidas fue más frecuentemente asociado en los pacientes con influenza A (H1N1) grave, que incluye: enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión, enfermedad cardíaca, obesidad y embarazo. La pandemia actual ha tenido un impacto bastante importante en salud pública de Estados Unidos y en muchos otros países alrededor del mundo. Por lo tanto, esta revisión pretende dar una mirada a la experiencia norteamericana sobre la epidemia por el virus de la influenza A (H1N1), enfocándose cronológicamente en la epidemiología, grupos de alto riesgo, diagnóstico, vacunación y manejo.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Influenza A (H1N1). Experience in the United States

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Pneumonia  
Influenza  
Antiviral agents

Pneumonia and seasonal influenza have major repercussions on mortality, morbidity and costs worldwide. At the end of March 2009, an outbreak of influenza A (H1N1) was reported in Mexico that rapidly spread throughout the world, including the United States, reaching pandemic proportions. The activity of influenza A (H1N1) has reached levels higher than those reported in previous years, mainly affecting the pediatric population aged less than 18 years old. In addition, a group of comorbid conditions were more frequently associated in patients with severe influenza A (H1N1), including chronic pulmonary disease, immunosuppression, heart disease, obesity and pregnancy.

The current pandemic has had a substantial impact on public health in the United States and in many other countries worldwide. Therefore, the present review aims to examine the North American experience of the influenza A (H1N1) epidemic, focussing chronologically on the epidemiology of the virus, high risk groups, diagnosis, vaccination and management.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

A finales del mes de marzo de 2009, fue reportado por el secretario de salud de México un brote de enfermedad respiratoria atribuida a la influenza A (H1N1)<sup>1</sup>. Días más tarde fueron identificados en Estados Unidos, por el Center for Disease Control (CDC), 2 casos iniciales<sup>1</sup> en los cuales se identificó la presencia del virus de la influenza tipo A (H1N1) con características moleculares únicas, no re-

portadas previamente en influenza humana o porcina, en Estados Unidos ni en otros países<sup>1</sup>. Después de identificarse la transmisión de persona a persona y de informarse la presencia del virus en múltiples zonas del mundo, la Organización Mundial de la Salud clasificó dicho brote como una pandemia nivel 6. En Estados Unidos, desde el mes de abril hasta agosto, se cree que aproximadamente 1 millón de personas han sido afectadas<sup>2</sup> y hasta la primera semana de noviembre se han detectado cerca de 22.364 hospitalizaciones y 877 muertes<sup>3</sup> por esta causa; además, se han reportado 156 muertes en la población pediátrica<sup>3</sup>. La actividad de influenza ha alcanzado niveles más altos que los reportados en años anteriores<sup>2</sup>. Observaciones preliminares sugieren que la mayoría de casos se presenta en personas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: restrepom@uthscsa.edu (M.I. Restrepo).

jóvenes, el 95% menores de 50 años, de éstos, el 40% se encuentra entre los 10 y 18 años<sup>4</sup>. Asimismo, las personas con condiciones comórbidas, como enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión, enfermedad cardíaca, obesidad y embarazo, se han visto asociadas a presentación de la enfermedad en una forma más grave<sup>4,5</sup>. Esta revisión pretende dar una mirada a la experiencia norteamericana sobre la epidemia por el virus de la influenza A (H1N1).

### Primeros casos

A finales del mes de marzo de 2009 fueron identificados en México los primeros 18 casos confirmados de gripe causada por el virus de la influenza tipo A (H1N1)<sup>6</sup>. Estos pacientes se presentaron con una edad media de 38 años, 8 de ellos registraron condiciones comórbidas previas, su presentación clínica consistió en fiebre, disnea, tos y neumonía bilateral. De éstos, 7 fallecieron y 11 se recuperaron satisfactoriamente. Éste constituyó el primer registro en la bibliografía de la infección por H1N1 que podía asociarse a enfermedad grave con síndrome de dificultad respiratoria y muerte en personas jóvenes previamente sanas<sup>6</sup>.

En Estados Unidos, los primeros casos fueron comprobados por el CDC en abril de 2009<sup>1</sup>. Se trató de 2 menores de 9 y 10 años en el estado de California, quienes presentaron: tos, fiebre y síntomas gastrointestinales, que en ambos casos se recuperaron satisfactoriamente y sin secuelas. En la historia de estos pacientes nunca se identificó contacto con porcinos, lo que llevó a la conclusión de que este nuevo virus podría transmitirse de persona a persona<sup>1</sup>, lo cual creó alarma en las autoridades de salud, más aún cuando el número de casos en el país iba en aumento, extendiéndose a Texas, el segundo estado en reportar casos de pacientes enfermos. Al mismo tiempo, seguía en aumento el número de reportes de casos de enfermedades respiratorias, que incluían neumonías graves y muertes. La mayoría de las enfermedades y los brotes reportados inicialmente se produjeron en el centro de México, pero también se notificó la presencia de brotes y casos de enfermedades respiratorias graves en la frontera entre México y Estados Unidos.

En Estados Unidos, las alarmas se activaron más cuando se reportó en una escuela de la ciudad de Nueva York un número creciente de casos de enfermedades tipo influenza en una escuela secundaria, con más de 2.000 estudiantes. Aproximadamente, 100 de ellos reportaron síntomas sugestivos de influenza y aproximadamente 50 resultaron positivos para influenza porcina. Éste constituyó el segundo brote reportado en el país<sup>7</sup>, que provocó pánico y algunas escuelas fueron cerradas.

Al evidenciar lo grave de la situación ante una cepa de influenza nueva con un número creciente de casos, el CDC aumentó la vigilancia y el número de laboratorios de salud pública con capacidad de realizar pruebas confirmatorias, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rt-PCR) para identificar la influenza y subtipificar los tipos de influenza A. Para finales de mayo, 40 estados del país se encontraban certificados para hacer diagnóstico de esta nueva influenza. Al mismo tiempo, se desarrolló un sistema estandarizado para la definición e identificación de los casos a través de internet. Los casos confirmados fueron definidos por la presencia de enfermedad respiratoria más la presencia del virus de la influenza A (H1N1) confirmada por laboratorio (cultivo viral o PCR). Adicionalmente, los casos clasificados como probables fueron los pacientes en quienes se presentaron signos y síntomas de enfermedad respiratoria febril y la presencia de influenza tipo A, pero negativa para H1 y H3. Posteriormente, se identificó que el 96% de estos casos fue confirmado como influenza A (H1N1)<sup>5</sup>. Adicionalmente, se implementó un programa global de instrucción de ámbito nacional para todo el personal de salud del país que debía incluir en su diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedad respiratoria febril esta nueva cepa de influenza A (H1N1)<sup>1</sup>.

Desde abril hasta agosto de 2009, el CDC ha registrado en Estados Unidos cerca de 1 millón de casos de influenza A (H1N1). La mayoría de

ellos fueron registrados en los meses de mayo y junio, donde se evidenció un mayor número de consultas a las entidades de salud por síntomas respiratorios con cifras similares a las observadas en temporada de invierno, decreciendo en los meses de julio y agosto, aunque aún con un número significativamente alto para la estación de verano<sup>2</sup>. Para finales de noviembre de 2009, el CDC reportó 22.364 hospitalizaciones de casos confirmados y probables de influenza A (H1N1), con aproximadamente cerca de 850 muertes por esta causa<sup>8</sup>. El número de casos en el país continuó en aumento, así como el número de hospitalizaciones por esta causa. Actualmente, se registra una frecuencia de influenza A (H1N1) en prácticamente todos los estados del país, superando los niveles registrados históricamente por la influenza estacional. Para finales de agosto de 2009, el presidente de la nación, Barack Obama, declaró el brote por influenza A (H1N1) como una emergencia nacional. La vigilancia en el país continúa y se espera que en la temporada de invierno el número de casos siga en aumento, tal como lo muestran las cifras más recientemente reportadas (tabla 1 y figs. 1 y 2).

### Poblaciones especiales

En Estados Unidos miles de personas se han visto afectadas por este virus, particularmente ciertos grupos poblacionales con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, como las embarazadas, grupo pediátrico, obesos, etc. De hecho, se cree que el 70% de las admisiones en Estados Unidos fueron en individuos con alguna condición médica de base<sup>9</sup>. La vigilancia en el país continúa y se espera que en la temporada de invierno en curso el número de casos siga aumentando; aunque parece haber llegado a un tope, se especula una tercera ola de nuevos casos.

### Mujeres embarazadas

Una población que merece especial atención es la de las mujeres embarazadas, que en las temporadas de influenza y en pandemias anteriores a través de la historia, se ha visto más afectada y con un aumento importante en la morbilidad, comparada con las mujeres que no se encuentran en gestación<sup>10</sup>.

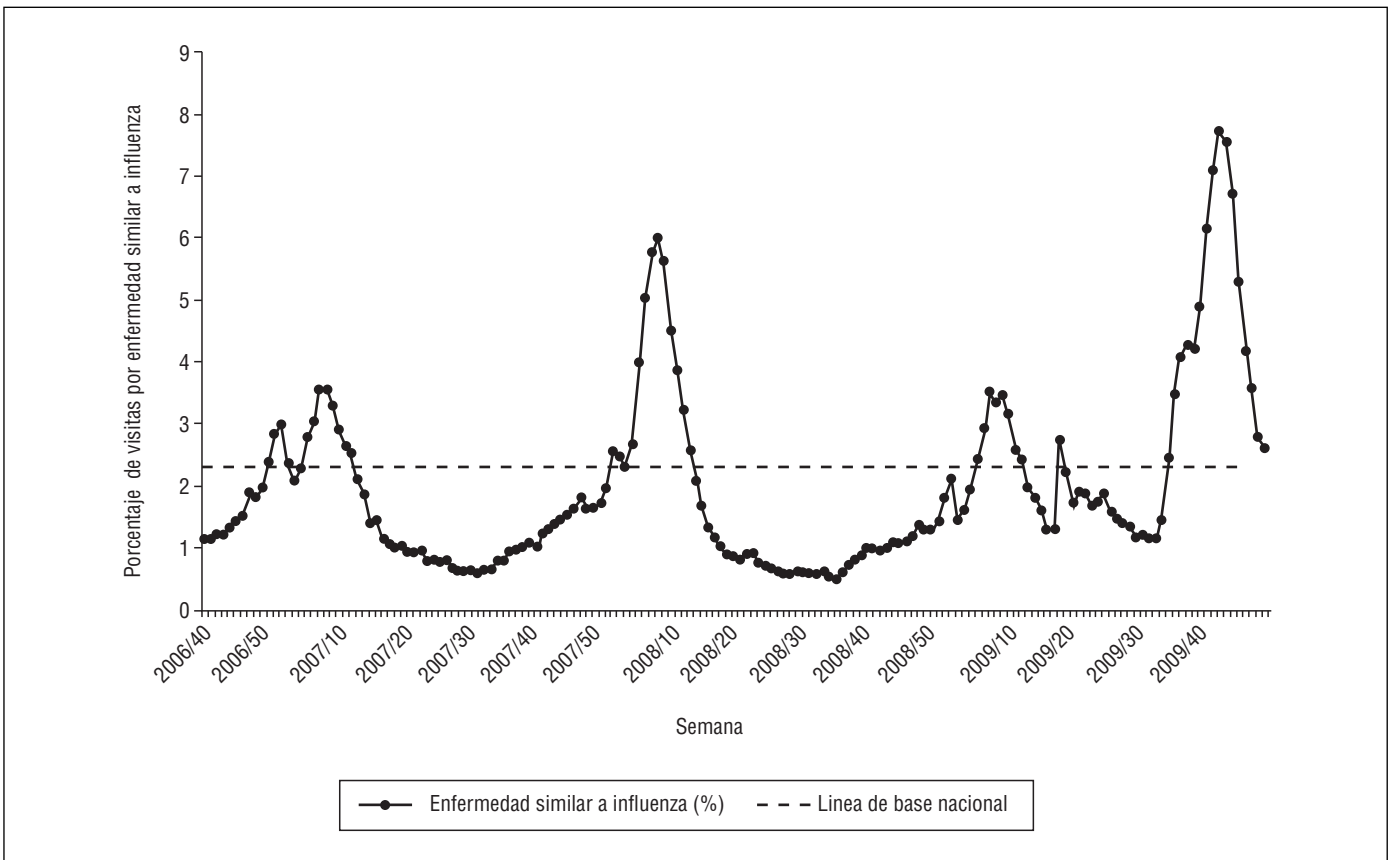
Durante los 2 primeros meses de la experiencia estadounidense con la gripe H1N1 (15 de abril a 18 de mayo de 2009), fueron reportados al CDC 31 casos confirmados y 3 probables de mujeres embarazadas, en su mayoría previamente sanas, de las cuales 11 requirieron hospitalización por 24 h o más y 3 requirieron admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>11</sup>. Hasta junio de 2009, 7 mujeres embarazadas murieron como consecuencia del síndrome de dificultad respiratoria y neumonía causado por la influenza A (H1N1), 4 de estas

**Tabla 1**

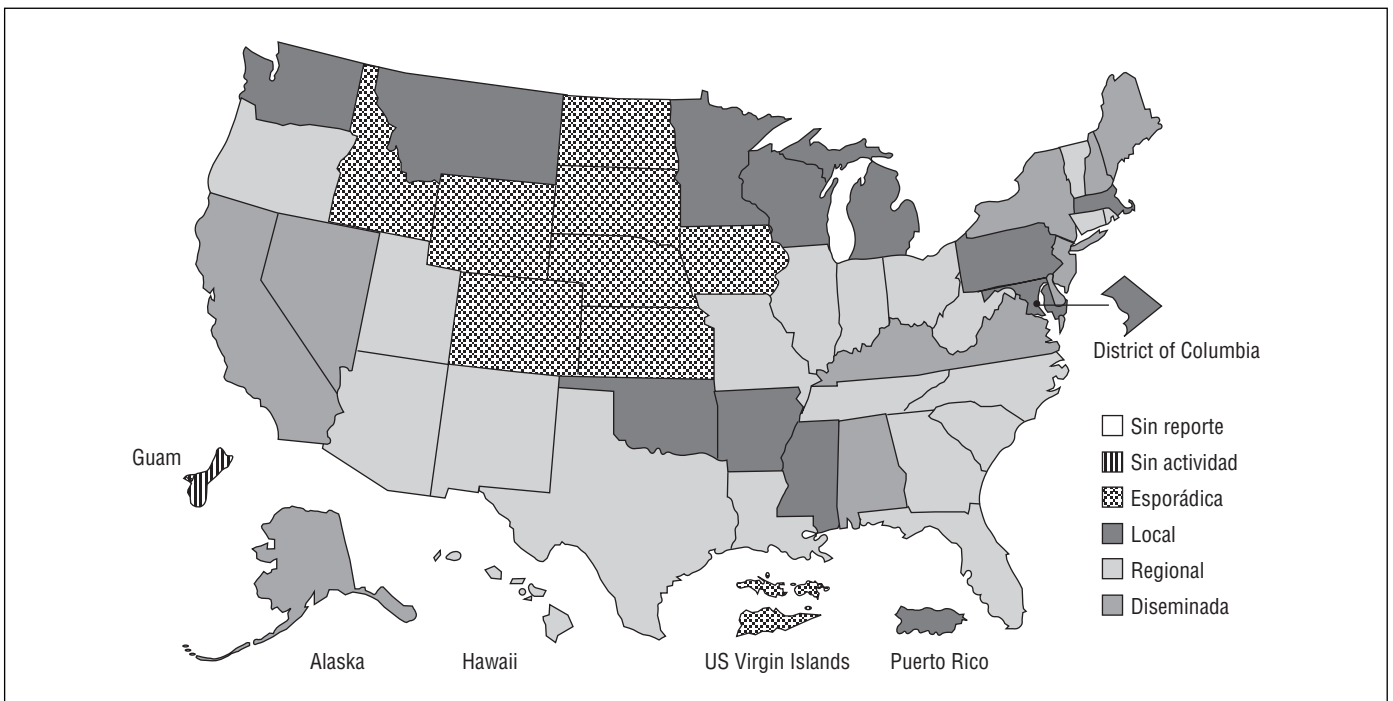
Estimativos de rango medio del número de casos, hospitalizaciones relacionadas y muertes asociadas al H1N1 2009 desde abril a 14 de noviembre de 2009, acorde con los grupos etéreos (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/pdf/december10.pdf>)

| H1N1 2009                             | Estimativo de rango medio |
|---------------------------------------|---------------------------|
| <b>Casos</b>                          |                           |
| 0-17 años                             | ~ 16 millones             |
| 18-64 años                            | ~ 27 millones             |
| ≥ 65 años                             | ~ 4 millones              |
| Casos totales                         | ~ 47 millones             |
| <b>Hospitalizaciones relacionadas</b> |                           |
| 0-17 años                             | ~ 71.000                  |
| 18-64 años                            | ~ 121.000                 |
| ≥ 65 años                             | ~ 21.000                  |
| Hospitalizaciones totales             | ~ 213.000                 |
| <b>Muertes</b>                        |                           |
| 0-17 años                             | ~ 1.090                   |
| 18-64 años                            | ~ 7.450                   |
| ≥ 65 años                             | ~ 1.280                   |
| Muertes totales                       | ~ 9.820                   |

El número de muertes se acercó al décimo, el de hospitalizaciones al mil y el de casos al millar más cercano, respectivamente.



**Figura 1.** Porcentaje de visitas por enfermedad similar a influenza según el reporte del centro de vigilancia de enfermedad similar a influenza en Estados Unidos a nivel ambulatorio. Adaptado del resumen semanal desde el 1 de octubre de 2009 a 12 de diciembre de 2009 (<http://www.cdc.gov/flu/weekly>).



**Figura 2.** Actividad semanal de la vigilancia de influenza según el reporte preparado por la división de influenza del CDC. La actividad semanal de influenza es según los estimativos reportados por los epidemiólogos del estado y territorios. Este mapa corresponde a la semana 49, que finalizó el 12 de diciembre de 2009 (<http://www.cdc.gov/flu/weekly>). El mapa indica la diseminación geográfica y no muestra la gravedad de la actividad de influenza.

gestantes en su último trimestre de embarazo<sup>12</sup>. Se cree que las mujeres embarazadas presentan un mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones secundarias a la infección por el virus H1N1; además, presentan mayor admisión al hospital comparadas con la población general<sup>11</sup>. La presencia de cambios en los sistemas cardiovascular, inmunológico y respiratorio durante el embarazo, hace a la mujer embarazada más susceptible a ser gravemente afectada por ciertos agentes patógenos, entre ellos la influenza<sup>13</sup>. Estos hallazgos son similares a los encontrados en pandemias anteriores, como por ejemplo en 1918, en que se identificaron 1.350 casos de mujeres afectadas, de éstas el 50% presentó neumonía y más de la mitad falleció al final de la temporada<sup>14</sup>. En este grupo especial, el CDC ha recomendado una mayor vigilancia así como el uso de la vacuna con virus inactivado y el uso de inhibidores de neuraminidasa tan pronto como sea posible, e incluso hasta 48 h después del comienzo de los síntomas, con el fin de disminuir la mortalidad y la severidad<sup>11-13</sup>.

#### Personal de salud

Después de la detección de los primeros casos, se hizo una serie de recomendaciones para disminuir la transmisión del virus por parte del personal de salud. Estas recomendaciones incluyen el uso de equipos de protección personal, el manejo adecuado a los trabajadores de la salud que han sido expuestos de manera no protegida, y se recomendó que los que presentaran síntomas de enfermedad respiratoria permanecieran en sus casas<sup>15</sup>. El CDC reportó en una de sus series semanales 48 casos probables y confirmados de influenza A (H1N1) en trabajadores de la salud de 18 estados, de éstos 26 fueron descritos en detalle. Se informó que el 46% (12 personas) estuvo a cargo de pacientes con influenza, sólo uno de ellos reportó el uso continuo de mascarilla N95, a pesar de las recomendaciones sobre el uso de un equipo adecuado de protección. El equipo recomendado incluye: uso de mascarilla N95, protección ocular, precauciones de contacto y de gotas<sup>15,16</sup>. Es importante resaltar que la no adherencia a estos protocolos de protección del personal de salud ya ha sido documentada en experiencias anteriores como factor de riesgo para adquirir la infección<sup>17</sup>.

#### Obesidad

Según el estudio realizado por Ogden et al en la población de Estados Unidos para el período 2003-2004, se encontró que el 17,1% de las personas entre 2 y 17 años tenía sobrepeso y que el 32,2% de los adultos mayores de 20 años tenía obesidad, mientras que el porcentaje de obesos mórbidos alcanzó un 4,8% de la población general<sup>18</sup> y se cree que este número sigue en aumento<sup>19</sup>. Aún no está claro si la obesidad es un factor de riesgo adicional para enfermedad grave por influenza A (H1N1); sin embargo, se ha identificado en varias publicaciones la presencia de obesidad en este grupo de pacientes<sup>20,21</sup>. En muchos de éstos, la única enfermedad comórbida encontrada ha sido la obesidad y, junto con la diabetes mellitus, son las condiciones más reportadas en pacientes mayores de 20 años con desenlace fatal<sup>20</sup>. A pesar de que aún no se ha identificado con certeza una relación entre obesidad y enfermedad grave por influenza, es probable que pacientes obesos presenten otras condiciones como enfermedad cardiovascular y pulmonar subdiagnosticadas. Adicionalmente, estudios previos sugieren que los obesos tienen un tiempo más prolongado de ventilación mecánica y de estancia hospitalaria, así como el riesgo de daño pulmonar<sup>22-25</sup>. Serán necesarios futuros estudios para identificar la asociación entre enfermedad grave por influenza y obesidad.

#### Población pediátrica

Se ha visto que los niños menores de 5 años o con condiciones médicas de base presentan un riesgo mayor de muerte y complicaciones por la influenza A (H1N1); en vista de esto, las autoridades de

salud priorizaron la prevención y el adecuado tratamiento en este grupo poblacional<sup>26</sup>. El CDC, en una de sus publicaciones, reportó una serie de casos de 36 niños que fallecieron a causa de esta pandemia, el 67% presentó una condición médica de base y de éstos el 92% presentaba alguna alteración en el neurodesarrollo, característica que ha sido observada y asociada a enfermedad grave en otras temporadas de influenza<sup>27</sup>. También fue notable en esta serie la presencia de coinfección bacteriana identificada en 23 casos por gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Se sugiere entonces que estos gérmenes sean cubiertos por la terapia empírica en pacientes con neumonía grave en caso de ser necesaria<sup>27,28</sup>. Adicionalmente, se alerta en esta serie que, a pesar de que la mayoría de los pacientes recibió tratamiento, fueron muy pocos los que lo recibieron de manera temprana (antes de 48 h de comenzados los síntomas). En Estados Unidos, el CDC recomienda el inicio de la terapia antiviral lo más pronto posible, incluso si han pasado más de 48 h después del inicio de los síntomas, particularmente en pacientes con enfermedad grave<sup>26</sup>. Para el 20 de noviembre de 2009 se registraron aproximadamente 200 muertes pediátricas por esta causa<sup>29</sup>. Es por esto que la población pediátrica es uno de los grupos prioritarios en la estrategia preventiva de vacunación.

#### Unidades de cuidados intensivos

Durante las fases iniciales de la presente pandemia por influenza A (H1N1), se comenzó a evidenciar un aumento en los casos de neumonía grave asociada a un cambio en la proporción de casos por grupos de edad, con un incremento importante en los pacientes más jóvenes<sup>30</sup>. El CDC publicó una serie de 10 casos que fueron hospitalizados en UCI en el estado de Michigan. Estos pacientes se caracterizaron por la presencia de complicaciones pulmonares graves como síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS por sus siglas en inglés), fallo respiratorio y tiempo de estancia prolongada en la UCI<sup>31</sup>. Esta población además presentó: obesidad mórbida en 9 de los 10 casos, fallo multiorgánico, embolia pulmonar y shock séptico. Todos ellos requirieron métodos avanzados de ventilación mecánica, como: ventilación de alta frecuencia, uso de circulación extracorpórea, etc., de éstos, 3 fallecieron<sup>21</sup>. Series de casos similares fueron reportadas en UCI en Canadá<sup>31</sup>, México y Australia. La mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes previamente sanos, con un período corto de enfermedad que rápidamente se deterioraron hasta presentar fallo ventilatorio<sup>31-34</sup>. Otro estudio publicado por Louis et al, con una cohorte de 1.088 pacientes en California, mostró que en el 31% de los casos fue necesaria la admisión a la UCI, de éstos, el 65% requirió ventilación mecánica<sup>20</sup>. Estos hallazgos evidencian que la infección por influenza A (H1N1) puede producir graves complicaciones pulmonares en personas jóvenes sin comorbilidades, especialmente en niños, en los cuales se han identificado las tasas de hospitalización más altas; sin embargo, la mortalidad sigue siendo mayor en personas mayores de 50 años y con comorbilidades previas<sup>20</sup>. Debe resaltarse que en los casos donde se presentó la muerte como desenlace final, no se realizó diagnóstico microbiológico de infección bacteriana, aunque se sospechase infección bacteriana o de neumonitis viral<sup>20,21</sup>.

#### Diagnóstico

Después de identificarse un gran número de casos por influenza A (H1N1), la comprobación específica de estos casos por métodos de laboratorio se convirtió en una prioridad, especialmente para la toma de decisiones en cuanto al inicio de la terapia y a la implementación de estrategias de control de la infección. Sin embargo, el CDC recomendó que en pacientes que se podían manejar ambulatoriamente y que se presentaron con enfermedad no complicada o leve, la comprobación del diagnóstico por laboratorio no era necesaria, a diferencia de los que requieren hospitalización. Cuando comenzaron a presentarse los primeros casos de influenza A (H1N1) en abril de 2009,

se comenzaron a utilizar diferentes métodos, como la prueba para diagnóstico rápido de influenza (RDIT; *rapid influenza diagnostic test*). Sin embargo, su desempeño para el diagnóstico de la gripe porcina era desconocido en un principio. Posteriormente, un análisis retrospectivo del CDC comparó el desempeño de las pruebas RDIT con la de rt-PCR en un brote presentado en 2 escuelas en el estado de Connecticut; en esta serie se encontró que la sensibilidad del RDIT comparada con rt-PCR para el diagnóstico de la influenza A (H1N1) fue del 47%, con una especificidad del 86%. Adicionalmente, el valor predictivo positivo fue de 92% y el valor predictivo negativo de 32%<sup>35</sup>. Estos resultados muestran que la prueba no es fiable a la hora de confirmar la ausencia de infección y no se recomendó como prueba de cribado. Actualmente, el CDC recomienda que el resultado de laboratorio no debe retardar el inicio de la terapia antiviral apropiada en casos de sospecha clínica<sup>36</sup>. Asimismo, no debe usarse un resultado negativo del RDIT para descartar la presencia de la infección o de implementar acciones de control de infección. En los pacientes en los que sea necesaria la confirmación de un resultado definitivo, deben utilizarse otras técnicas tipo rt-PCR<sup>37</sup> o cultivo viral.

## Vacunación

En vista del gran número de personas afectadas por esta pandemia, fue evidente la necesidad de crear una vacuna que brindara protección contra la influenza A (H1N1). A mediados del mes de junio de 2009, las autoridades destinaron cerca de 1 millón de dólares para el desarrollo de la vacuna. El 15 de septiembre de 2009 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el uso de la vacuna monovalente para la prevención de la infección por el virus de la influenza A (H1N1). Hay disponibles 2 tipos de vacunas con similar acción protectora, la vacuna con virus vivo atenuado y la que contiene virus inactivo<sup>38</sup>. Datos preliminares indicaron que los efectos secundarios más comunes después de la administración de la vacuna fueron la presencia de dolor en el sitio de la punción y algunos síntomas sistémicos, como dolor de cabeza o mialgias. Inicialmente, los esfuerzos fueron dirigidos hacia la vacunación de personas que se encontraban en los grupos de mayor riesgo: mujeres embarazadas, personas que conviven o cuidan de niños menores de 6 meses, personal de salud, personas entre 6 meses y 24 años de edad, y pacientes hasta los 65 años que tengan una comorbilidad que incremente el riesgo de presentar complicaciones asociadas a la influenza<sup>39</sup>. La vacuna contra influenza A (H1N1) que contiene virus vivo atenuado es de aplicación intranasal, pero está contraindicada en niños menores de 2 años, adultos mayores de 50 años, mujeres embarazadas y personas con comorbilidades previas. La otra vacuna contra influenza A (H1N1) contiene virus inactivo inyectable, puede utilizarse en los grupos descritos previamente y en la población general cuando haya disponibilidad<sup>40</sup>; el CDC prevé que la distribución de esta vacuna se incrementará gradualmente. Hasta mediados de noviembre de 2009 cerca de 50 millones de dosis han sido enviadas a los diferentes estados del país<sup>41</sup>. En análisis preliminares de diferentes autores se sugiere que el uso de esta vacuna está asociado a la producción de anticuerpos protectores en cerca de 14 días después de la aplicación de la vacuna<sup>42</sup>. El CDC reporta que 21 días después de la aplicación de la vacuna se alcanzaron títulos de anticuerpos suficientes (1:40) para brindar protección en el 97% de 120 adultos que recibieron la vacuna con virus inactivado<sup>38,43</sup>. Sin embargo, se recomienda que los niños entre 6 meses y 9 años reciban 2 dosis de la vacuna para alcanzar los valores de anticuerpos deseados.

En un principio, la aplicación de la vacuna generó controversia, especialmente en los profesionales de la salud. A pesar del número creciente de casos, muchos rehusaron vacunarse por diversas razones, entre ellas se describen: temor a efectos secundarios, incredulidad, falta de tiempo, temor a las agujas, entre otros<sup>44</sup>. Algunos sistemas de salud del país implementaron incluso sanciones a quienes no se vacunaran para la influenza porcina o limitaron su contacto direc-

to con pacientes<sup>44</sup>. En general, para el CDC es preocupante y se espera que mediante campañas de sensibilización se logre incrementar las cifras de vacunación en el personal de salud.

## Tratamiento

Los análisis iniciales demostraron que esta nueva cepa de influenza era sensible a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), pero resistente a la amantadina y rimadidina<sup>45</sup>. Al inicio de la pandemia, el tratamiento fue administrado a todas las personas que se infectaban con el virus de la influenza A (H1N1); sin embargo, las recomendaciones han sido modificadas con el fin de tratar a los grupos poblacionales que presentan un mayor riesgo de complicaciones: niños menores de 2 años, adultos mayores de 65 años, mujeres embarazadas hasta 2 semanas posparto, personas de cualquier edad con ciertas condiciones médicas o inmunosupresión, personas menores de 19 años que se encuentran en tratamiento crónico con aspirina y, finalmente, los pacientes hospitalizados con influenza probable o confirmada<sup>46</sup>. En estos casos, puede usarse oseltamivir o zanamivir (contraindicado en menores de 7 años). Se ha visto que los pacientes tratados con oseltamivir tienen una menor mortalidad, un menor tiempo de estancia hospitalaria y reducen su carga viral más rápido, comparados con los pacientes que no recibieron tratamiento<sup>47</sup>. Con respecto a la profilaxis, hoy en día sólo se sugiere administrarla en personas que en caso de adquirir influenza porcina presenten un alto riesgo de complicaciones, y también en personal de salud que ha tenido contacto directo y desprotegido con casos confirmados o probables. Sin embargo, varios estudios han reportado la presencia de cepas resistentes al oseltamivir. Dharan et al reportaron resistencia a este medicamento en 24 estados del país<sup>48</sup> y se cree que esta tasa de resistencia puede seguir aumentando hasta alcanzar valores mayores del 90%<sup>49</sup>. Vale la pena resaltar que no se encontraron diferencias en las características clínicas de los pacientes infectados con cepas resistentes al oseltamivir frente a los que no tenían resistencia<sup>48</sup>. En septiembre, el CDC reportó 2 casos en pacientes jóvenes que desarrollaron la infección por una cepa resistente mientras se encontraban en profilaxis<sup>49</sup>.

## Peramivir

El 23 de octubre de 2009, la FDA aprobó el uso del peramivir en caso de progresión de la emergencia de salud pública por la pandemia de la influenza A (H1N1)<sup>50</sup>. Peramivir es un inhibidor de neuraminidasa y se cree que puede ser eficaz en pacientes hospitalizados, tanto niños como adultos, con influenza porcina, como una alternativa en caso de escasez de medicamentos como oseltamivir o zanamivir. Se sugiere que la eficacia clínica de la administración intravenosa de peramivir reduce la duración de los síntomas por 1 día cuando se comparó con placebo. Estudios adicionales que compararon peramivir con oseltamivir no mostraron diferencias en los desenlaces clínicos<sup>50</sup>. En conclusión, se determinó que peramivir administrado en forma intravenosa puede ser eficaz en pacientes hospitalizados con casos agudos y no complicados por influenza A (H1N1), por sus cualidades como inhibidor de la neuraminidasa. El CDC es la institución encargada de la distribución de este medicamento, cuya dosis es de 600 mg por 5 días. Ya hay cerca de 1.200 tratamientos listos para ser administrados. Sin embargo, los proveedores de salud deben tener presente que éste es un medicamento que aún no está aprobado por la FDA y que su uso solamente se autoriza durante la presente emergencia de la pandemia de H1N1.

## Conclusiones

La pandemia de influenza A (H1N1) ha tenido repercusiones importantes en la salud pública de Estados Unidos, con impacto en la morbilidad y mortalidad en poblaciones de riesgo. Es importante entender las implicaciones que la infección por el virus influenza A

(H1N1) tiene en la salud de la población para desarrollar medidas de diagnóstico, terapéuticas y preventivas como las que hemos discutido en esta publicación. Sin embargo, esta pandemia es un proceso emergente que continúa su curso y debemos estar preparados para cualquier eventualidad en el futuro.

### Conflicto de intereses

La Dra. Marcela Mazo declara no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Restrepo es asesor de Bard, Inc., Johnson y Johnson, Novartis y Pfizer. También es conferenciante para Covidien, Bard, Inc., Johnson y Johnson, y Pfizer, y consultor para Therevan y Wyeth.

El Dr. Anzueto es asesor de GlaxoSmithKline, BI, Bayer-Shering Pharma, y Pfizer. También es conferenciante para Pfizer, BI, GSK, y AstraZeneca.

### Financiación

El Dr. Restrepo recibe soporte financiero por un fondo de investigación del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (National Health Institute Grant KL2 RR025766). Las agencias de soporte financiero no tuvieron ningún papel en la preparación de este manuscrito, su revisión o aprobación. Los conceptos expresados en este manuscrito son propios de los autores y no necesariamente representan la visión del Department of Veterans Affairs.

### Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Marcos Restrepo Isaza por su contribución editorial y revisión de este manuscrito.

### Bibliografía

- Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:400-2.
- Update: influenza activity—United States, April–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1009-12.
- Centers for Disease Control and Prevention. Gripe H1N1 de 2009 - Actualización de la situación en EE.UU. 2009. Disponible en: <http://espanol.cdc.gov/enes/h1n1flu/updates/us/>
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.
- Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:536-41.
- Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-9.
- Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school - New York City, April, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:470-2.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2009 H1N1 Flu U.S. Situation Update. 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/us/111309.htm>
- Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:305-8.
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ.* 2007;176:463-8.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1. 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.
- Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women - United States, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:497-500.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. 2009. Disponible en: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/pregnancy/antiviral\\_messages.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm)
- Harris J. Influenza occurring in pregnant women: A statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA.* 1919;72:978-80.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Infection Control Measures for 2009 H1N1 Influenza in Healthcare Settings, Including Protection of Healthcare Personnel. 2009. Disponible en: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_infection\\_control.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm)
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control.* 2007;35:S65-164.
- Daugherty EL, Perl TM, Needham DM, Rubinson L, Bilderback A, Rand CS. The use of personal protective equipment for control of influenza among critical care clinicians: A survey study. *Crit Care Med.* 2009;37:1210-6.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295:1549-55.
- Estimated county-level prevalence of diabetes and obesity -- United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1259-63.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009;302:1896-902.
- Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:749-52.
- Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:151-8.
- Duarte AG, Justino E, Bigler T, Grady J. Outcomes of morbidly obese patients requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2007;35:732-7.
- Morris AE, Stapleton RD, Rubenfeld GD, Hudson LD, Caldwell E, Steinberg KP. The association between body mass index and clinical outcomes in acute lung injury. *Chest.* 2007;131:342-8.
- El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest.* 2001;120:1989-97.
- Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:941-7.
- Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med.* 2005;353:2559-67.
- Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics.* 2008;122:805-11.
- Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Influenza-associated Pediatric Mortality 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/us/#pedh1n1cases>
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:674-9.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Pérez L, De la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302:1880-7.
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003;289:2801-9.
- Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302:1888-95.
- Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - Connecticut, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1029-32.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season 2009. Disponible en: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm)
- Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1090-3.
- Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1100-1.
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1-52.
- Prevention CDC. H1N1 Clinicians Questions and Answers: Recommendations for the 2009 H1N1 Vaccine. 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2009. H1N1 Influenza Vaccine Supply Status. 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/vaccinesupply.htm>
- Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009. Epublised ahead.
- Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009. Epublised ahead.
- Hampton T. H1N1 vaccine urged for health workers, but some resist getting on board. *JAMA.* 2009;302:1848-9.
- Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:433-5.
- Prevention CDC. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010. Season, 2009.
- Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med.* 2010;38:S1-9.
- Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA.* 2009;301:1034-41.
- Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis—North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:969-72.
- Birnkrant D, Cox E. The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:2204-7.