

Infección por virus influenza en niños en el siglo XXI y su vinculación con la influenza aviar

Dras. Patricia Barrios Godoy¹, María Catalina Pirez²

1. Introducción

El virus influenza es reconocido en el mundo por producir epidemias y pandemias que causan morbilidad-mortalidad. Durante las epidemias anuales en la población pediátrica existe un aumento de las consultas ambulatorias por infección a virus influenza, alcanzando un 6,1% de todas las infecciones respiratorias bajas (IRAB) virales en menores de 2 años hospitalizados⁽¹⁾. En niños, durante las epidemias, la tasa de ataque puede exceder el 40% en preescolares y el 30% en escolares⁽²⁾. Se ha demostrado que los niños menores de un año son hospitalizados por infección respiratoria por virus influenza en tasas similares a los adultos con alto riesgo⁽³⁾.

Siendo en ellos la excreción viral superior a la del adulto, son los mayores diseminadores de la enfermedad en la comunidad, generando repercusión económica por ausentismo laboral. Además son una importante fuente de contagio para sus contactos domiciliarios⁽⁴⁾.

En Uruguay se han realizado diferentes acciones vinculadas con la prevención de esta enfermedad, que incluyen actividades de vigilancia epidemiológica de las cepas circulantes, investigación sobre inmunogenicidad y seguridad de vacunas⁽⁵⁾. Para su prevención en los últimos años se ha insistido en el uso de vacunas fraccionadas que mejoran su seguridad (presentan menos efectos adversos) a la vez que se ha adecuado su composición a la circulación de virus en el hemisferio sur lo que mejora el perfil de efectividad⁽⁶⁾. A partir del año 2004 se incluye en las recomendaciones de vacunación contra la influenza, a los niños entre 6 y 24 meses de edad, que ya comprendían a los mayores de 65 años y todas aquellas personas con enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, inmunodepri-

midos y a los niños y adolescentes en tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Las recomendaciones sobre prevención, vacunación y tratamiento de esta enfermedad están en permanente revisión. El surgimiento de brotes de influenza causado por la cepa aviar H5N1 ha puesto en alerta sobre la eventualidad de una nueva pandemia, lo que nos ha motivado para revisar la infección por virus influenza humana en los últimos años y la ocurrencia de casos pediátricos vinculados a la influenza aviar.

2. Descripción del virus influenza

Los virus pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, género Influenza. Miden entre 80-120 nm de diámetro y pueden ser filamentosos. Su genoma con ARN es segmentado (ocho segmentos) lo que permite, en una célula infectada con más de un virus, que al replicarse se reasocian sus ácidos nucleicos con los de otros virus, generando así cepas diferentes de las primeras⁽⁷⁾.

Existen tres tipos de virus influenza A, B y C, según la característica de la proteína de la matriz (que se encuentra entre la envoltura y la nucleocápside).

De acuerdo a las proteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) se clasifican en subtipos. Actualmente se conocen 16 subtipos de hemaglutinina (incluyendo un nuevo tipo aislado de gaviotas de cabeza negra capturadas en Suecia) y 9 neuroaminidasas⁽⁸⁾.

Los virus experimentan cambios antigénicos. Los cambios menores (*drift*) ocurren gradualmente en los miembros de un mismo subtipo por acumulación de sustituciones de aminoácidos en la HA y en la NA: son resultado de errores cometidos por la polimerasa viral durante la replicación del genoma, donde la respuesta inmune inter-

1. Residente de Pediatría Clínica Pediátrica "A". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex ayudante de clase de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

2. Profesora Agregada de Pediatría. Clínica Pediátrica "A". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex Profesora Agregada de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

viene seleccionando las mutantes menos sensibles a los anticuerpos prevalentes en un momento dado. Tales cambios determinan la necesidad de reformular, cada año, la composición antigénica de la vacuna contra influenza. Los cambios mayores (*shift*), por lo general de brusca aparición, caracterizan a las cepas pandémicas; que se originan por recombinación genética, en ocasión de infecciones mixtas con subtipos del tipo A en un huésped susceptible, hecho que es facilitado por la particularidad de poseer genomas segmentados. Sólo los virus influenza A son capaces de sufrir cambios antigénicos mayores y por lo tanto causar pandemia ⁽⁹⁾.

3. Virus influenza aviaries

Los virus influenza A pueden infectar además del hombre a numerosas especies animales, como aves, cerdos, equinos, ballenas y focas. A los virus influenza que son capaces de infectar a las aves se les llama “virus influenza aviaries”. Las aves son una especie importante ya que todos los subtipos conocidos de influenza A circulan entre las especies salvajes, que son los huéspedes naturales. Los virus influenza aviaries en general no producen enfermedad en las aves salvajes, pero sí pueden causarla en las aves domésticas e incluso ocasionar muertes ⁽¹⁰⁾.

Los virus influenza aviaries que infectan aves domésticas se clasifican en dos grupos de acuerdo a la severidad de la enfermedad: influenza aviar altamente patógena (HPAI) e influenza aviar de baja patogenicidad (LPAI). Las cepas HPAI son altamente virulentas y la tasa de mortalidad se aproxima a 100%. Las cepas LPAI son de menor virulencia pero deben ser controladas porque pueden servir como progenitoras de las cepas HPAI ⁽¹¹⁾.

4. Pandemias de influenza en el siglo XX

Durante el siglo XX emergieron tres virus pandémicos.

En 1918 el virus influenza A (H1N1), conocido como agente de la “gripe española”; en 1957 el virus influenza A (H2N2) causa de la “gripe asiática”, y en 1968 el virus influenza A (H3N2), responsable de la “gripe de Hong Kong”. Estos virus se diseminaron por todo el mundo, siendo la pandemia de 1918 la que causó el mayor número de muertes, estimándose en alrededor de 20 a 50 millones de personas fallecidas en todo el mundo ⁽¹²⁾. Otros aspectos distintivos de esta pandemia fueron la velocidad de diseminación de la onda epidémica y la gravedad de las complicaciones pulmonares ⁽¹³⁾.

En la pandemia de 1957 se estima la tasa global de mortalidad fue de 1 a 2 millones de personas, siendo los niños y los ancianos los más afectados. En 1968 también falleció alrededor de 1 millón de personas en todo el mundo; en Estados Unidos el 50% de todas las muertes vinculadas a influenza ocurrieron en menores de 65 años ⁽¹⁴⁾.

Actualmente se postula que las cepas que causaron pandemias durante el siglo XX comparten genes con virus influenza aviaries. Pero aun en el día de hoy existe un debate al respecto del probable origen de la cepa que causó la pandemia en 1918.

Taubenberger y colaboradores secuenciaron el genoma completo del virus que causó la pandemia en 1918 y por análisis filogenéticos propusieron que el virus correspondería a un virus aviar que se adaptó a replicarse en humanos y no a un virus reasociado ^(15,16). Sin embargo existen discrepancias por parte de otros autores, como el grupo de Antonovics y colaboradores que postulan que el virus ha evolucionado en los mamíferos antes de la pandemia y que corresponda a una cepa reasociada ⁽¹⁷⁾.

En 1957 y 1968 una nueva cepa de virus influenza emergió debido a la reasociación probablemente con otros dos virus influenza. En 1957 el virus influenza H2N2 adquiere tres segmentos genéticos de una cepa aviar; una hemaglutinina, una neuraminidasa y el gen que codifica la polimerasa PB1 (proteína básica 1) conservando los otros cinco genes del virus influenza humano H1N1. En 1968 el virus influenza H3N2 adquiere dos segmentos de una especie aviar (la hemaglutinina y la polimerasa PB1). Los descendientes de este virus en el día de hoy continúan causando la mayoría de las infecciones por virus influenza en humanos. Cinco de estos genes del virus influenza H3N2 tienen su origen en el virus pandémico de 1918 ⁽¹⁶⁾.

En 1977 resurgen nuevamente cepas de H1N1 cocirculando con cepas H3N2 hasta la actualidad ⁽¹⁸⁾.

5. Características de la influenza aviar en las aves

5.1 Reservorio

Algunas aves acuáticas actúan como hospederos para estos virus, los que se excretan en las secreciones respiratorias y en las heces. La mayoría de los virus no causan síntomas o producen síntomas leves en las aves salvajes. Ciertas cepas de influenza A aviar con hemaglutinina H5 y H7 pueden causar enfermedad y muerte en algunas especies de aves salvajes, pero atacan especialmente a las aves domésticas, como pollos y pavos.

Las aves acuáticas, particularmente los patos y gaviotas, se consideran los reservorios naturales para los virus influenza aviaries. Generalmente no presentan síntomas, sin embargo en mayo 2005 se reportó un brote de influenza H5N1 entre aves migratorias y otras aves salvajes en una provincia de China ⁽¹⁹⁾.

5.2 Mecanismos de transmisión

La ruta de transmisión entre aves incluye la aérea en estrecha proximidad y/o contacto directo con secreciones respiratorias o fecales contaminadas. No se conoce transmisión vertical. Otros factores que favorecen la diseminación son: los huevos rotos contaminados en incubadoras, que infectan a los pollos sanos; el movimiento de aves infectadas entre rebaños; los movimientos de fomites como equipo contaminado; la contaminación fecal del agua que se utiliza para beber ⁽¹¹⁾.

6. Condiciones ambientales en las que sobrevive la influenza aviar

Permanece viable a temperaturas moderadas por largos períodos y puede sobrevivir indefinidamente en material congelado. Sobrevive alrededor de 4 días en agua a temperatura de 22°C y más de 30 días a 0°C. Estudios recientes de H5N1 en patos domésticos demuestran que H5N1 puede sobrevivir en el ambiente por 6 días a 37°C.

El virus se inactiva a 56°C durante 3 horas o en 30 minutos a 60°C; a pH ácido; en presencia de agentes oxidantes como duodecil sulfato de sodio; en solventes lipídicos y en beta-propiolactona. Por exposición a desinfectantes como formalina y compuestos de yodo ⁽¹¹⁾.

7. Influenza aviar en humanos

Generalmente los virus influenza aviares no infectaron ni circularon entre humanos hasta el año 1997, cuando se reportaron los primeros brotes en humanos.

En 1997, en Hong Kong, el virus influenza A aviar H5N1 infectó pollos y humanos; 18 personas fueron hospitalizadas y seis fallecieron. Científicos determinaron que la infección pasó de las aves a los humanos, pero no se comprobó transmisión entre personas. En 1999 en Hong Kong se confirmaron dos casos de influenza aviar (H9N2) en dos niños; ambos se recuperaron y no se confirmaron casos adicionales. Se confirma que la fuente de infección fueron las aves de corral y que la transmisión fue ave-humano.

Varios casos adicionales humanos H9 N2 se reportaron en China en 1998-1999.

En el 2002 se evidenció infección en una persona en Virginia (Estados Unidos) luego de un brote en pollos con la cepa H7N2 ⁽⁸⁾.

En el año 2003 dos casos de infección por influenza A aviar (H5N1) ocurrieron en una familia de Hong Kong que viajó a China. Una de las personas infectadas se recuperó, otra falleció. Aún no se ha establecido la forma de transmisión del virus a estas personas ⁽⁸⁾.

También en Holanda, en el año 2003, durante un brote de gripe aviar entre las aves de corral, se confirmaron

infecciones por influenza A aviar (H7N7) en trabajadores de una avícola y su familia ⁽⁸⁾.

Entre 2003 y 2005 se reportaron 121 casos humanos por influenza aviar H5 N1; 62 personas fallecieron en Vietnam, Tailandia, Camboya e Indonesia. Los casos se asociaron a un brote por una cepa altamente patógena de influenza aviar H5N1 que comienza en Asia a fines 2003 y se disemina en las aves domésticas en granjas, disminuye en abril y mayo del 2004 pero luego reemerge en distintas áreas ⁽⁸⁾.

En octubre de 2005 H5N1 se disemina a Europa y se reconoce que es una cepa distinta genéticamente de la aislada en humanos en Hong Kong en 2003.

Hasta la fecha no se ha documentado la transmisión de estas cepas entre humanos ⁽⁸⁾.

En Egipto en marzo 2006 se confirmaron cinco casos de influenza aviar H5N1 en humanos y fallecieron dos mujeres de 30 años, que vivían en Qaliubiya, ciudad cerca de El Cairo. Las autoridades locales estudiaron a más de 350 personas que estuvieron en contacto con estos pacientes o presentaban una historia reciente de exposición a aves enfermas, siendo todos los resultados negativos para influenza H5N1. Egipto se caracteriza por tener una gran cantidad de aves de corral, las cuales se encuentran en contacto estrecho con humanos.

En Azerbaiyán, durante los meses enero a marzo del 2006, se registraron siete casos de influenza aviar en humanos, con cinco fallecidos ⁽²⁰⁾.

Desde el año 2003 a marzo de 2006 se registró una serie de casos por influenza H5N1 ⁽²¹⁾. Noventa y tres casos de influenza H5N1 en humanos en Vietnam, de los cuales 42 personas fallecieron. En Tailandia se confirmaron 22 casos, y 14 fallecieron. En Indonesia se confirmaron 29 casos, 22 fallecieron y en China 16 casos, de los cuales 11 fallecieron.

Si bien existen varias comunicaciones de diferentes subtipos de cepas de influenza aviares (tabla 1), la cepa H5N1 es la responsable de la mayoría de las epizootias. Se caracteriza por ser altamente patógena. Estudios de virus influenza A (H5N1) aislados de pacientes en 1997 demuestran los siguientes factores de virulencia: la activación de la hemaglutinina por varias proteasas celulares, una sustitución de un aminoácido en la polimerasa B2 que aumentaría la replicación y la sustitución de un aminoácido en la proteína no estructural 1 que confiere una resistencia a la inhibición por interferones y el factor de necrosis tumoral ⁽²²⁾.

8. Influenza aviar en el hombre: síntomas y signos

El período de incubación de la influenza aviar (H5N1) en el hombre es mayor que el de los otros virus influen-

Tabla 1. Infecciones humanas documentadas por virus influenza aviarias.

Fecha	País / Área	Cepa	Casos (muertes)	Síntomas	Origen
1959	EE.UU	H7N7**	1	Respiratorios	Viaje transoceánico
1995	Reino Unido	H7N7	1	Conjuntivitis	Patos (comparten lagos con aves migratorias)
1997	Hong Kong	H5N1**	18 (6)	Respiratorios/ neumonía	Aves domésticas
1998	China (Guangdong)	H9N2	5	Se desconocen	Desconocido
1999	Hong Kong	H9N2	2	Respiratorios	Aves domésticas; Desconocido
2003 (Feb.)	Hong Kong	H5N1**	2 (1)	Respiratorios	Desconocido
2003 (Mar.)	Países bajos	H7N7**	89 (1)	Conjuntivitis (neumonía, insuficiencia respiratoria en un caso fatal)	Aves domésticas
2003(Dic.)	Hong Kong	H9N2	1	Respiratorios	Desconocido
2003	Nueva York	H7N2	1	Respiratorios	Desconocido
2003	Vietnam	H5N1**	3 (3)	Respiratorios	Aves domésticas
2004	Vietnam	H5N1**	29 (20)	Respiratorios	Aves domésticas
2004	Tailandia	H5N1**	17 (12)	Respiratorios	Aves domésticas
2004	Canadá	H7N3**	2	Conjuntivitis	Aves domésticas
2005	Vietnam	H5N1**	61 (19)	Respiratorios	Aves domésticas
2005	Tailandia	H5N1**	5 (2)	Respiratorios	Aves domésticas
2005	China	H5N1**	7 (3)	Respiratorios	Aves domésticas
2005	Camboya	H5N1**	4 (4)	Respiratorios	Aves domésticas
2005	Indonesia	H5N1**	16 (11)	Respiratorios	Aves domésticas
2006	Turquia	H5N1**	3 (3)	Respiratorios	Aves domésticas

* Fuentes: Avian influenza . assessing the pandemic threat. WHO, http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/, [accessed 06 January 2006].

** Altamente patógeno para aves domésticas.

Obtenida de Influenza Report 2006 pag 64:www.influenzareport.com.

za. Al inicio, la mayoría de los pacientes tienen fiebre de 38°C y sintomatología del tracto respiratorio bajo. En algunas ocasiones hay participación respiratoria alta, y a veces se ha registrado una conjuntivitis también asociada a la infección. En 1997 la mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes mayores de 13 años, sin embargo las infecciones por el virus influenza A (H5N1) en los últimos años causaron alta tasa de mortalidad en niños y adultos jóvenes alcanzando el 89% en menores de 15 años en Tailandia. La muerte ocurrió en un promedio de 9 a 10 días luego del inicio de la enfermedad (rango 6 a 30 días). La mayoría de los pacientes fallecieron de insuficiencia respiratoria progresiva⁽²²⁾.

En un informe procedente de Vietnam se describen 10 pacientes infectados con el virus H5N1. En ocho pacientes la media entre la exposición y el inicio de los síntomas fue de tres días. Todos los pacientes presentaron fiebre, dificultad respiratoria, tos; 50% expectoración y 70% diarrea; en el momento de la admisión hospitalaria, todos los enfermos mostraban en las radiografías de tórax infiltrado bilateral difuso, atelectasia, consolidación y broncograma aéreo. ¿Son imágenes posibles, alternativas? Todos los pacientes tenían linfopenia (media 700 elementos/mm³) y nueve trombocitopenia (media 75.000 elementos/mm³). Ocho de los pacientes fallecieron. Todos recibieron antibióticos de amplio espectro,

cinco fueron tratados con oseltamivir (cuatro de ellos fallecieron) ⁽⁸⁾.

Otro reporte del año 2004 relata el caso de un niño vietnamita de 4 años de edad infectado con una cepa aviar de H5N1. Dos días antes de la consulta, el niño comenzó con fiebre, cefaleas, vómitos y una alta tasa de diarrea, aproximadamente 10 deposiciones por día sin elementos anormales. Al ingreso la radiografía de tórax fue normal. A las 72 horas presentó una convulsión y quedó en coma, tuvo falla respiratoria y falleció al quinto día del inicio de los síntomas. El diagnóstico fue de encefalitis aguda, no se realizó autopsia. Se aisló influenza A H5N1 del líquido cefalorraquídeo, heces, sangre e hisopado faríngeo. Su hermana de 9 años había fallecido dos semanas antes con síntomas similares ⁽⁸⁾.

9. Tratamiento

La cepa H5N1 es resistente a la amantadina y rimantadina. Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) son generalmente efectivos contra la influenza A y pueden ser útiles en el tratamiento y profilaxis contra influenza H5N1. El oseltamivir está aprobado para el tratamiento de niños mayores de un año y para la profilaxis de influenza en mayores de 13 años. El zanamivir está aprobado para el tratamiento de influenza en mayores de siete años pero no está aprobado para la profilaxis ⁽⁸⁾.

El oseltamivir administrado tempranamente (a las 36 horas de iniciados los síntomas) reduce significativamente la duración de la enfermedad en más de 30% de los casos así como la severidad de los síntomas en más de 40% de los casos. Puede prevenir algunas de las complicaciones secundarias como la bronquitis, neumonía y sinusitis. Sus efectos colaterales más frecuentes son náuseas y vómitos ⁽²³⁾.

10. Vacunas

Se están desarrollando vacunas con una cepa H5N1. La OMS produjo una cepa prototipo para la vacuna H5N1; la puso a disposición de la industria productora y estableció las técnicas a utilizar, que consisten en cultivar el virus en huevos embrionados de gallina, inactivarlos y luego purificarlos. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con vacunas a H5N1. En agosto del 2005 el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos anunció que una vacuna desarrollada por Sanofi Pasteur (Ex-Aventis Pasteur) está alcanzando resultados positivos en una primera fase de ensayos clínicos en adultos sanos. Sin embargo la cantidad de antígeno requerido es de 180 µg en comparación con 15 µg incluidos en la vacuna anual, lo que dificulta su producción masiva por requerir una gran masa antigénica. Se están llevando a cabo, además,

ensayos para determinar su seguridad y efectividad en niños y adultos mayores.

Una compañía británica (Acambis) anunció en agosto de 2005 que está desarrollando una vacuna contra todos los tipos de influenza incluyendo cepas pandémicas emergentes; sería una vacuna universal que no se tendría que reformular cada año. La vacuna se focaliza en la proteína viral matriz M2 que no cambia. Se produciría a través de la tecnología fermentadora bacteriana pero aún está lejos de ser aprobada ⁽¹⁸⁾.

11. La influenza aviar y el riesgo de una pandemia

Se ha prestado atención en los últimos años a los virus influenza aviares como fuente de la próxima cepa pandémica. Los subtipos H5, H7 y H9 han recibido una prioritaria consideración. En el momento actual la cepa H5N1 se considera que es la que más preocupa porque muta rápidamente, y es propensa a adquirir genes de otros virus que infectan otras especies animales. Causa enfermedad severa en humanos con una alta tasa de mortalidad. Se ha diseminado rápidamente en las aves de corral en Asia, aumentando la probabilidad de infectar humanos y cerdos, lo que posibilitaría una reasociación genética en una cepa humana, creando un virus pandémico.

Como las células humanas no tienen receptores para los virus influenza aviares se necesita de un huésped intermediario. Los cerdos serían candidatos para este rol ya que poseen receptores para α 2.3 Gal (aviar) y α 2-6 Gal (humano) epítopes y pueden de esta manera ser infectadas por virus influenza humanos y aviares. Aunque se transmiten a los cerdos, virus influenza humanos raramente se establecen en la población suina. Aunque el rol de los cerdos en la creación de una cepa pandémica no queda claro, como tampoco si es necesaria una reasociación en otro huésped animal o si una cepa aviar puede directamente causar pandemia en humanos. ⁽²⁴⁾.

De todos modos hay una situación evidente y es que la cepa actual H5N1 que circula en Asia es altamente patógena y la población humana carece casi totalmente de inmunidad frente a ésta ⁽¹⁸⁾.

12. Profilaxis. Plan Nacional de Contingencia

En nuestro país las autoridades de la salud, siguiendo directivas internacionales, han desarrollado estrategias y planes de contingencia para estar preparados ante una futura pandemia. Resumiremos las principales medidas detalladas en el "Plan Nacional de Contingencia de Uruguay para una Pandemia de Influenza 2006" elaborado por el Ministerio de Salud Pública ⁽²⁵⁾.

12.1. Fases de una pandemia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define varias fases en una pandemia:

- Período interpandémico: comprende las fases 1 y 2, en las cuales no hay detección de nuevos subtipos de virus influenza en humanos pero existe un riesgo bajo por cepas que circulan en animales. Para esa evaluación se consideran, de acuerdo con el conocimiento científico vigente, los factores de patogenicidad de la cepa en animales y en humanos, presencia de infección en animales domésticos y/o solamente en fauna silvestre, si es un virus enzoótico o epizootico, si está localizado o generalizado geográficamente, entre otros criterios.
- Período de alerta pandémica: comprende las fases 3, 4 y 5. En la fase 3 se detectan uno o más casos de infección humana con el nuevo subtipo viral sin transmisión persona a persona o si existe es limitada a contactos íntimos. En la fase 4 hay detección de conglomerados de transmisión interhumana con pocos casos y geográficamente localizados lo que indica buena adaptabilidad a los humanos y, por último, en la fase 5 se detectan conglomerados de transmisión interhumana todavía limitado geográficamente pero afectando un mayor número de personas indicando que el virus se está adaptando mejor a los seres humanos (riesgo pandémico considerable).
- Período pandémico: corresponde a la fase 6 en la que existe transmisión ampliada y sustentada en la población general.
- Período postpandémico: corresponde a la fase 7, es un período de defervescencia de la enfermedad.

12.2. Actividades a desarrollar

Período interpandémico: se mantendrá actualizada la información procedente de la OMS y se difundirá a la red de vigilancia. Entre los meses de marzo y setiembre, instalar la vigilancia de influenza estacional en puestos centinela para la detección de morbilidad y de los virus circulantes y también contar con la información de unidades de emergencia móvil en Montevideo y en el interior, así como certificaciones médicas por enfermedad.

Investigar brotes de influenza estacional en los lugares que por notificación o rumor, se sospeche su aparición, (se evaluará posibilidad de bloqueo de dichos brotes con antivirales).

Realizar la vigilancia de síndromes febriles respiratorios en viajeros que ingresen al territorio nacional provenientes de zonas afectadas, en coordinación con el personal de terminales portuarias y aeroportuarias apostado en los lugares de arribo. En el caso de que Sanidad de Fronteras detecte un caso sospechoso se comunicará

de inmediato con Unidad de Vigilancia de Salud Pública (UVISAP) quién enviará al equipo clínico del MSP para realizar el diagnóstico.

Se define como “caso sospechoso de influenza pandémica”: paciente con cuadro respiratorio alto de más de 48 horas de evolución, caracterizado por la presencia de fiebre mayor de 38°C, cefaleas, mialgias y uno o más de los siguientes síntomas: tos no productiva, rinitis, coriza, angina. Y con antecedente de viaje o contacto con un caso en los 7 días anteriores al inicio de los síntomas en uno de los países afectados por brotes de gripe.

Refuerza el diagnóstico la existencia de alguno de los siguientes antecedentes: contacto directo con animales susceptibles de estar infectados en los siete días anteriores al inicio de los síntomas. Exposición a instalaciones (granjas, mercados, etcétera) donde se hayan albergado animales susceptibles en los siete días anteriores al inicio de los síntomas. Contacto con un caso humano confirmado de gripe A (H5N1) en los siete días anteriores al inicio de los síntomas.

Se define “caso confirmado de influenza pandémica según OMS”: cualquier persona viva o fallecida con, al menos, dos de los siguientes resultados de laboratorio:

- Cultivo positivo para el virus de la gripe A (H5N1).
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para virus de la gripe A (H5N1).
- Anticuerpos monoclonales anti-H5 positivos por prueba de inmunofluorescencia.
- Incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos específicos H5 entre los sueros de fase aguda y convaleciente.
- Si sólo se dispone de técnicas de PCR: son necesarios dos resultados positivos en muestras distintas para una misma PCR o dos resultados positivos en PCRs diferentes.

Otras medidas corresponden: a la vigilancia animal a cargo del Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca (MGAP); vigilancia de los viajeros que ingresan al país; creación de un grupo clínico de respuesta rápida a los efectos del diagnóstico del primer o primeros casos.

Insistir a la población con medidas generales para prevención de enfermedades respiratorias.

Asesoramiento a viajeros, recomendando no viajar a zonas o países afectados por gripe aviar, salvo casos de imperiosa necesidad. A los viajeros que se dirijan a los países afectados, aunque tienen un riesgo mínimo de contacto, se les recomienda la vacunación contra la gripe, evitar todo contacto con granjas y mercados de animales vivos y el contacto con aves de corral u otros animales.

Desarrollar la campaña anual de vacunación a ini-

ciarse en el mes de abril, con cobertura dirigida a los grupos de riesgo definidos por la OMS.

Capacitar al equipo de salud en detección de casos y conglomerados, en el manejo de pacientes ambulatorios en centros asistenciales o en domicilio.

La detección de un caso sospechoso determinará por parte del equipo de salud interviniente la notificación inmediata a UVISAP.

Período alerta pandémica: a las actividades enumeradas en el período interpandémico se le suman la detección y respuesta en forma oportuna ante la aparición de casos humanos.

- Verificar la existencia de la cepa nueva en Uruguay.
- Reforzar los puestos centinela de vigilancia.
- Aislar a los enfermos con influenza pandémica, cuarentena y quimioprofilaxis para los contactos.
- Realizar vigilancia de neumonía y enfermedades respiratorias severas en el segundo y tercer nivel de atención en salud. Implementación del Plan de Contención de Pandemia de la OMS.
- Promover el uso de mascarillas en pacientes con síntomas respiratorios.
- Difundir información al equipo de salud para detección temprana de casos.
- Informar a la OMS en consideración al Reglamento Sanitario Internacional.
- Control de las infecciones intrahospitalarias.
- De elaborarse la vacuna de la influenza pandémica deberá vacunarse los grupos proveedores de servicios esenciales primero, y luego incorporarla al resto de la población con la meta de llegar al 80% del total de la población vacunada.
- Implementar medidas de bioseguridad de contactos en el personal de salud según normas establecidas.
- Disponer un sector de la planta física de centros de salud, con equipamiento y personal adecuados para brindar asistencia médica a los casos sospechosos y evitar traslados interinstitucionales innecesarios.
- Adecuación de los recursos disponibles al incremento de la demanda asistencial (reforzar turnos de personal médico y de enfermería).

Período pandémico: el objetivo es reducir la mortalidad y evitar el colapso institucional.

- Se realizarán actividades de vigilancia, investigación y control de brotes.
- Se incentivarán medidas de autocuidado por la población. No se obliga al aislamiento ni cuarentena, se recomienda esta conducta.
- Debe existir un manejo adecuado de cadáveres.
- Activar y monitorear aplicación del plan de emer-

gencia a nivel local especificando recursos humanos disponibles por turnos y por áreas esenciales.

- Se utilizará la vacunación masiva en caso de disponer de vacuna contra la cepa pandémica.
- Implementar la estrategia de hospital de día incrementando la atención domiciliaria, disminuyendo el promedio de días de estadía, bajando el porcentaje ocupacional para evitar el desborde institucional.
- Reconversión de camas hospitalarias priorizando los pacientes en etapa aguda, las intervenciones de urgencia y emergencia.
- Reorientar la atención sanitaria incluyendo la posibilidad de incorporar establecimientos extrahospitalarios como refugios temporales (centros deportivos; iglesias; unidades militares y policiales; etc.).
- Formación de equipos operativos multidisciplinarios para la atención de la pandemia, a nivel ambulatorio e internados en centros asistenciales.

Período postpandémico: el objetivo es efectuar evaluación de impacto global de la pandemia (morbilidad, mortalidad, impacto económico, recursos utilizados, etc.). Elaborar recomendaciones para actualizar plan ante futuras pandemias.

13. Comentarios

La infección por virus influenza sigue siendo causa importante de morbimortalidad en nuestro país.

En Uruguay se siguen desarrollando acciones vinculadas con la prevención de esta enfermedad. Incluyen actividades de vigilancia epidemiológica de los casos (ausentismo laboral y escolar, aumento de decesos) y de los virus circulantes, tarea ésta que cumple el Centro Nacional de Influenza del MSP que a su vez forma parte de una red internacional para la pesquisa temprana de virus gripales con modificaciones antigénicas. Contribuye además inmunizando a la población de riesgo y teniendo a disposición un plan nacional de contingencia.

Actualmente no hay ninguna vacuna licenciada para uso humano contra la cepa H5 N1 pero mientras se continúa investigando en esta área es necesario adoptar medidas para prevenir esta enfermedad como mantener informada a la población, adoptar las medidas generales para evitar las infecciones respiratorias, promover la inmunización contra la influenza. Evitar viajar a zonas endémicas y contacto con animales de granja y mercados de animales en dichas zonas.

Referencias bibliográficas

1. **Spremolla A, Pascale I, Pirez MC, Giachetto G, Chiparelli H, Sanguinetti S, et al.** Investigación de virus respiratorios en niños menores de dos años hospitalizados por infec-

- ción respiratoria aguda baja. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(3): 176-81.
2. **Ploin D, Liberas S, Thouvenot D, Fouilhoux A, Gillet Y, Denis A, et al.** Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S218-22.
 3. **Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toikka P, Lintu M, et al.** Incidence of influenza in Finnish Children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S204-6.
 4. **Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P.** Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S207-10.
 5. **Gonzalez M, Pirez MC, Ward E, Dibarboure H, Garcia A, Picolet H.** Safety and immunogenicity of a pediatric presentation of an Influenza vaccine. *Arch Dis Child* 2000; 83 (6): 488-91.
 6. **Bagnulo H, Dibarboure H, García A, Arnoux S, Sosa B, et al.** Sentinel study on influenza virus in Montevideo, Uruguay, 1995-2003. *International Congress of Infectious Diseases*, 11; 2004, march 7; Cancun, México.
 7. **Voyles BA.** Orthomyxoviruses. In: *The biology of viruses*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 147.
 8. **Infectious Disease Society of America.** Avian Influenza (Bird Flu): Implications for Human Disease [en línea]. Alexandria: IDSA, 2006 <<http://www.idsociety.org>> [consulta: 21 jun 2006].
 9. **Fain JC.** La composición antigénica de los influenza virus. En: *Epidemiología de la influenza humana y animal*. Rosario [Argentina]: UNR Editora, 2001: 28-30.
 10. **Center for Disease Control and Prevention.** Basic information about avian influenza (Bird Flu) [en línea]. Atlanta: CDC, 2004 <<http://www.cdc.gov>> [consulta: 21 jun 2006].
 11. **Infectious Disease Society of America.** Avian influenza (Bird Flu): Agricultural and Wildlife Considerations [en línea]. Alexandria: IDSA, 2005 <<http://www.idsociety.org>> [consulta: 21 jun 2006].
 12. **Tumpey TM, Basley CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swaney DE, et al.** Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310 (5745): 77-80.
 13. **Fain JC.** Reseña histórica. En: *Epidemiología de la influenza humana y animal*. Rosario [Argentina]: UNR Editora, 2001: 9-21.
 14. **Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W.** Influenza 2006. En: *Influenza Report* [en línea]. Paris: Flying Publisher, 2006: 17-47 <<http://www.influenzareport.com>> [consulta: 21 jun 2006].
 15. **Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG.** Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437 (7060): 889-93.
 16. **Beshe RB.** The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med*, November 24, 2005. 353 (21): 2209-2211
 17. **Antonovics J, Hood M, Howell C.** Was the 1918 flu avian in origin? Brief communications arising. *Nature* 2006; 440: E9.
 18. **Infectious Disease Society of America.** Pandemic Influenza [en línea]. Alexandria: IDSA, 2005 <<http://www.idsociety.org>> [consulta: 21 jun 2006].
 19. **OIE.** Highly pathogenic avian influenza in the People's Republic of China. Paris: OIE, 21 may 2005.
 20. **World Health Organization.** Avian influenza. Situation in Egypt [en línea]. Geneva: WHO, 2006 <www.who.int/esr/disease/avian_influenza> [consulta: 21 jun 2006].
 21. **World Health Organization.** Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A (H5N1) [en línea]. Geneva: WHO, 2006 <http://www.who.int/esr/disease/avian_influenza> [consulta: 26 jun 2006].
 22. **Beigel JH, Farrar J, Han Am, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al.** Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353 (13): 1374-85.
 23. **Savio E, Cabrera S, Pirez M C, Piñeyro L.** Consideraciones clínico terapéuticas sobre influenza. En: Vignolo J, Savio E, Rodríguez C, Gonzalez N, Etchebarne L. eds. *Influenza: valoración multidisciplinaria hacia la preparación de un plan nacional de contingencia*. Montevideo: OPS; MSP, 2004: 7-14.
 24. **Webster RG.** Predictions for future human influenza pandemics. *J Infect Dis* 1997; 176 (Suppl 1): S14-19.
 25. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay).** Vigilancia en Salud Pública. Plan Nacional de Contingencia de Uruguay para una Pandemia [en línea]. Montevideo: MSP, 2006 <<http://www.msp.gub.uy>> [consulta: 18 jun 2006].

Correspondencia: Dra. Patricia Barrios.
Verdi 4338 apto 403. CP 11400, Montevideo, Uruguay.
E-mail: patriciabarríos@adinet.com.uy