
Influenza estacional y pandémica.

Seasonal and Pandemic Influenza.

Antonio Carlos Jaramillo Tobón*

RESUMEN

En abril de 2009 apareció en México la nueva influenza A (H1N1) que causó la primera pandemia del siglo XXI. Un año más tarde en mayo de 2010, después de analizar las recomendaciones de un Comité de Expertos, la OMS declaró que no ha llegado el final de la pandemia y un nuevo pico ha sido detectado en Bogotá. En respuesta a esta epidemia, el Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (LSP), intensificó la Vigilancia de Infecciones por virus respiratorios e implementó nuevas pruebas de Amplificación Genética (rt-PCR/RT e inmunocromatografía) para detectar al nuevo virus. Hasta junio 2010, se han recibido un total de **26.636 muestras** de secreciones respiratorias de pacientes; la mayoría (17.345, 65%) pertenecía al grupo de <1- 35 años y eran mujeres (52.9%). **Se han procesado 14.410 (54%); 1.794 (12.4%) positivas. Fallecieron 74 (4.1%).** El Programa de Vigilancia Centinela detectó un aumento de infecciones por influenza A, que desplazó a los otros virus respiratorios, hacia mediados de 2009. Por rt/PCR/ RT se confirmó que era debido al nuevo virus. La mayoría de los casos detectados fueron los de mayor severidad que demandaron atención en clínicas y hospitales. El total no correspondió a los casos esperados de acuerdo a predicciones de expertos y la OMS según los cuales el 66.7% de la población se infectaría (5.336.000 personas). En otras partes del mundo se ha encontrado situación similar con 21 – 23% de infectados. En este artículo además se revisan los conceptos básicos sobre la clínica, etiología e historia natural, patogenia, diagnóstico y manejo, vacunas, el problema que representan en Salud Pública y Medicina Ocupacional. Igualmente, se presenta y contrasta información epidemiológica disponible, previa a la epidemia. Al momento de escribir este artículo, un nuevo pico está en curso y de nuevo hay alerta epidemiológica, porque también aumentaron las muertes por esta causa.

Palabras clave: Influenza estacional. Pandemia. Gripe aviar. Resfriado común.

SUMMARY

In April 2009 the new influenza A (H1N1) appeared in Mexico, which caused the first pandemic of the XXI century. A year later in May 2010, after hearing the recommendations of an Expert Committee, the WHO has stated that the end of the pandemic has not been reached and a new peak has been detected in Bogotá. In response to this epidemic, the Public Health Laboratory of the District Department of Health in Bogotá (LSP), intensified surveillance of respiratory virus infections and implemented new evidence of Gene Amplification (rt-PCR/RT and immunochromatography) for detecting the new virus. Until June 2010, a total of **26636 samples** of respiratory secretions of patients were received, most (17345, 65%) belonged to group <1-35 year-olds and they were women (52.9%). **14410 (54%) have been processed; 1794 (12.4%) positive. 74 died (4.1%).** The Sentinel Surveillance Program found an increased number of infections by influenza A, which shifted other respiratory viruses by mid-2009. Through rt/PCR/RT it was confirmed that it was due to the new virus. Most of the cases identified were the most serious and required attention in clinics and hospitals. The total did not correspond to the cases expected according to predictions by experts and the WHO according to which 66.7% of the population would be infected (5.336.000 million people). In other parts of the world a similar situation has been found with 21 to 23% infected. This article also reviews the basics of the clinic, etiology and natural history, pathogenesis, diagnosis and treatment, immunizations, the problem posed in Public Health and Occupational Medicine. Epidemiological information available prior to the epidemic is also presented and contrasted. At the time of writing this article, a new peak is in progress and again there is an epidemiological alert, because deaths from this cause also increased.

Keywords: Seasonal influenza. Pandemic. Avian influenza. Common cold.

Introducción

La influenza es una infección aguda y severa del tracto respiratorio, causada por los virus de igual nombre.

Se presenta como **brotes** (epidemias) localizados, estacionales y a veces como **pandemias** (epidemias mundiales), que generalmente son precedidas de **epizootemias** (epidemias en animales). Sobre el origen del término influenza, hay varias versiones.

Según una leyenda muy difundida en Europa, la enfermedad es conocida mundialmente como influenza desde 1510, cuando el Papa Benedicto XIV atribuyó una epidemia por esta enfermedad a “una influencia de las estrellas”.

Pero es más probable que venga del Latín *influere* (que invade) o del Italiano *influenza di freddo*, (Influenza del frío o del invierno), acuñado por Villani y Segni en 1358.

El primer agente etiológico propuesto fue el **H. influenzae o bacilo de la influenza de Pfeiffer**, aislado de pacientes con neumonía durante la pandemia de 1889. Pero durante la pandemia de 1918, se notó una epizootia paralela en cerdos que hizo pensar en una etiología común.

Esto se confirmó en 1933 cuando se aisló a los virus influenza **A** (Smith, Andrews, y Laidlaw); luego influenza **B** en 1940 (Francis y Magill) y el influenza **C** en 1949 (Taylor).

Clínica

Se parece a varias infecciones respiratorias, especialmente al **resfriado común** que puede ser causado por muchos otros virus, pero del cual se puede distinguir porque presenta síntomas más severos. Tabla 1.

Tabla 1
Síntomas del resfriado común y la gripe (influenza)

Síntomas del resfriado	Síntomas de la gripe
Fiebre baja o temperatura normal	Fiebre alta.
En ocasiones dolor de cabeza	Siempre dolor de cabeza.
Goteo y congestión nasal	Nariz despejada.
Estornudos	En ocasiones estornudos.
Tos seca y leve	Tos severa.
Dolores y malestar leves	Dolores y malestar severos.
Desaliento leve	Desaliento durante semanas.
Dolor de garganta frecuente	Dolor de garganta ocasional.
Mortalidad y letalidad bajas	Mortalidad y letalidad altas.

Fuente: autor.

Estos síntomas severos de influenza se resuelven generalmente después de 5 -7 días en la mayoría de las personas. Pero la tos y el malestar persisten por 2 -3 semanas.

Algunos pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo como neumopatía y/o cardiopatía crónica preexistente o inmunocompromiso, desarrollan neumonía y sus complicaciones.

Tienen también alto riesgo de complicarse y morir por influenza, los niños < 1 año, especialmente los desnutridos < 1 mes y los adultos > 65 años, por la inmadurez del sistema respiratorio e inmune en el primer caso y por su agotamiento en el segundo.

Etiología

La influenza es causada por los virus del mismo nombre, que son envueltos, contienen RNA polisegmentado y hacen parte de la familia Orthomixoviridae.

Se clasifican de acuerdo a su ribonucleoproteína en influenza **A**, que infecta especialmente a los humanos; influenza **B**, que también infecta a los humanos e influenza **C**, que infecta aves y a veces a los humanos.

La caracterización bioquímica e inmunológica de las proteínas presentes en la superficie de estos virus, permitió clasificar subtipos. Para hacerlo se usan la Hemoaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA).

El ácido nucléico de los virus de influenza es genéticamente inestable y presenta mutaciones frecuentes, que hacen aparecer subtipos diferentes para los cuales la inmunidad por una infección anterior no es completa.

Estas mutaciones pueden causar cambios pequeños (Shift and drift) cada año o muy grandes, cada 5 - 10 años.

Cuando se dan los primeros casos hay epidemias locales (influenza estacional) y con los segundos pandemias (epidemias mundiales).

Por lo anterior, la nomenclatura de los virus de influenza es algo complicada, como puede verse en el ejemplo siguiente e incluye varias características:

Influenza A / Hong Kong / 156 / 97 (H5N1)

Ribonucleoproteína/Sitio de aislamiento/N de aislamiento /Fecha de aislamiento /Subtipo

Y cuando el virus es de origen animal, además se incluye la especie de origen, como en éste de influenza aviaria, aislado en el mismo año del anterior:

Influenza A chicken/Hong Kong/Y280/97(H5N1)

Ribonucleoproteína y especie /Sitio de aislamiento /N de aislamiento/Fecha de aislamiento/Subtipo

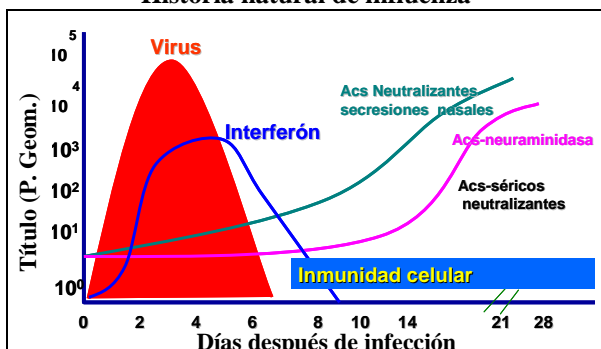
La replicación de los virus de influenza se realiza en las células epiteliales del tracto respiratorio y ha sido extensamente estudiada.

Estimula la producción de citoquinas, responsables de la mayoría de síntomas respiratorios.

Hay virus de influenza que causan epizootias (epidemias en animales) como cerdos, aves de corral (gallinas, pavos), caballos, que luego se adaptan a los humanos y causan grandes epidemias o pandemias.

Por eso desde hace varios años había gran temor por la posible adaptación a los humanos de un virus de la influenza aviar (AH5N1), muy virulento y letal tanto en aves como en humanos. La historia natural de las infecciones por los virus de influenza, se resume en el gráfico 1. Puede verse que la aparición del virus en garganta, nariz y sangre ocurre después 1-3 días de incubación; el virus alcanza su máximo pico de excreción 1-3 días más tarde y dura aproximadamente hasta el 7-8 días, cuando aparece la respuesta inmune específica sistémica.

Gráfico 1
Historia natural de influenza



Fuente: autor.

Los virus de influenza, se transmiten por inhalación de secreciones aerosolizadas infectadas, o por contacto directo de las vías respiratorias altas con las secreciones infectadas. Luego se multiplican en el tracto respiratorio y hay activación de citoquinas proinflamatorias, generación de una respuesta neurogénica y continúan con una infección tráqueo-bronquial.

Patogenia

Al comienzo de la infección, solamente hay congestión de la mucosa y pocas secreciones; pero a medida que el proceso inflamatorio progresa hay un aumento en la actividad de las glándulas mucosas, con una gran producción de moco.

La infiltración de leucocitos polimorfonucleares en las paredes del tracto respiratorio contribuye a que las secreciones sean purulentas, lo cual no es indicativo de infección bacteriana, ni de tratamiento antibiótico.

También se produce descamación del epitelio ciliado, que puede ser un factor que contribuya en forma importante a la predisposición para infecciones bacterianas sobreagregadas y para la hiperreactividad bronquial.

A medida que la infección y el daño progresan, hay neumonitis. Luego el proceso inflamatorio se extiende más allá de los bronquiolos, hacia los tabiques alveolares con producción de edema y exudado. En casos muy graves, hay exudado hemorrágico generalizado y formación de membranas hialinas.

La disfunción epitelial resultante se expresa clínicamente como un severo síndrome de dificultad respiratoria, que con el tiempo (2- 3 días) es agravado por la colonización primero y luego la infección de la flora endógena, a partir del tracto gastrointestinal, respiratorio alto, el medio ambiente o el tracto respiratorio del "staff" que atiende a los pacientes y puede terminar con la vida del paciente si no hay una intervención adecuada.

Diagnóstico

Se puede hacer a partir de secreciones respiratorias, por cultivos en células, embriones de pollo, examen directo por inmunofluorescencia y pruebas rápidas de inmunocromatografía (casette). Las de inmunofluorescencia tardan unas 2-3 horas; las de inmunocromatografía unos 30 minutos. También se pueden detectar anticuerpos en sangre tipo IgG e IgM por ELISA y el RNA por pruebas de amplificación genética como PCR y NASBA.

Influenza estacional

Es la que se presenta cada año durante el otoño y el invierno en los países con cuatro estaciones y durante la estación fría y lluviosa en las zonas tropicales. Es una de las causas más importantes de Infecciones Respiratorias Severas Agudas (IRA-G) como bronquiolitis, bronconeumonía y neumonía. Su curso clínico, historia natural y fisiopatología se describieron arriba.

Epidemiología

La forma más importante de contagio de la influenza es de persona a persona, a través de gotas de la saliva, secreciones respiratorias (moco) que se expulsan con la tos y el estornudo (bioaerosoles). Estas gotas llegan hasta las vías respiratorias y allí comienza la infección en la siguiente persona.

Menos frecuentemente se puede adquirir la infección a través de las manos contaminadas de una persona que no usa pañuelo y tose en su mano, o se toca la nariz con ella y después toca a otra persona.

También puede ocurrir por objetos contaminados (fómites) con saliva, moco y secreciones respiratorias en general (aspiradores, guantes, pañuelos desechados).

El período de incubación es de 1 -3 días, máximo de 7. El enfermo es contagioso desde el primer día antes de aparecer los síntomas constitucionales hasta 5-7 después de aparecidos; en inmuno-comprometidos este período puede ser mayor.

En un año un número significativo de personas sufren influenza, en la llamada "Temporada de la Gripe", que corresponde en los países con estaciones al otoño-invierno y en los países tropicales, a la estación fría y lluviosa. Se informa en promedio 108 millones de casos/año.

La complicación más frecuente de la influenza es la neumonía, que puede ser de origen en el mismo virus y con alta letalidad. Pero lo más frecuente es que sea secundaria a sobreinfección bacteriana por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*. También se observa el S. de Reye en niños, asociado con el uso de aspirina.

Las neumonías virales y bacterianas son la quinta causa de muerte en todo el mundo y se calcula en 20,000 - 40,000 las muertes registradas por epidemia causada por influenza (Flu estacional), sólo en los Estados Unidos de N.A. y de hasta 500.000 casos/año en el mundo.

Otras complicaciones como miocarditis, empeoramiento de bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son muy frecuentes en adultos mayores de 65 años y pueden ser mortales.

La mortalidad de la influenza estacional es de 0.5-1/1.000 casos y puede ser más alta en mayores de 65 años, si hay problemas asociados como los ya mencionados.

Entre 1976 - 90 se notificaron unas 19.000 muertes asociadas a problemas pulmonares y circulatorios; 36.000 entre 1990 -99, solamente en USA. El 90 % de esos pacientes eran mayores de 65 años.

En ese período se hospitalizaron 200.000 personas/año, por complicaciones de influenza y 57% eran < de 65 años. El costo de uno de estos brotes se calculó en USD \$ 12.000 millones.

Por eso hay actualmente una red de laboratorios en todo el mundo, que bajo la coordinación de la OMS hace vigilancia de la aparición y desplazamientos de las diferentes cepas de virus que circulan tanto en humanos como en animales. Esta información es indispensable, para orientar las acciones de salud individuales y colectivas y además para formular anualmente la vacuna de uso en humanos (ver adelante).

En Latinoamérica los países más afectados por la influenza, son los del sur: Argentina, Uruguay, Paraguay, Chile y una parte de Brasil. Los brotes ocurren durante las estaciones de otoño-invierno, que cada año se presentan en los meses correspondientes a primavera - verano del norte de América y Europa.

En Colombia y los otros países de la zona tropical, la situación fue diferente hasta los grandes cambios climáticos ocurridos con el calentamiento global y fenómenos como El Niño y La Niña, después de los cuales las temporadas de lluvia han sido más prolongadas y frías.

Especialmente en las ciudades de la región Andina, en donde la temperatura desciende de los 0 grados centígrados varias veces en el año.

La situación demográfica también cambió dramáticamente.

De países rurales y con población relativamente pequeña y 4-5 millones de habitantes en la primera mitad del siglo XX, se pasó a urbanos (<60 % de la población), con 40.06 millones de habitantes (Colombia).

Y hay megalopolis como Bogotá, que concentra más del 30% de esa población. Además en condiciones de pobreza, hacinamiento, mala higiene ambiental, en una de las ciudades con mayor contaminación ambiental y polución del mundo.

En Colombia la vigilancia epidemiológica de influenza se hacía hasta hace poco, basada en diagnósticos clínico.- epidemiológicos. Esto cambió con la llamada "Epidemia del Pato" (no siempre los nombres de las epidemias corresponden a la realidad de su origen) que azotó al país en 1996 y causó varias muertes y alarma. A partir de ese año el Instituto Nacional de Salud (INS) inició vigilancia regular a través de "estudios centinela" y de notificación de casos al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA) y de laboratorio (SIVILAB), que concentran actividades en Bogotá. Así se detectó, que el agente de la epidemia mencionada fue el virus influenza A/HUAN (H3N2) de conocida virulencia. Pero en el período ínter - epidémico, los virus de influenza no son los más frecuentes y varían con el mes del año, como se probó mas tarde en otros estudios centinela del INS y nuestros.

Influenza como problema ocupacional

La influenza representa un importante problema laboral, porque cada año 2/5 personas la sufren y se informan 108 millones de casos/año.

Un total de 357 millones de días se trabaja con restricciones por influenza (>1 día /persona/año) y se pierden 75 millones de días laborales /año por esta causa, unido al ausentismo escolar, lo anterior produce enormes gastos en atención y en incapacidades, además de un gran impacto en la productividad.

De acuerdo a la Oficina para Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) de los Estados Unidos de América, existen diferentes niveles de riesgo ocupacional para **influenza**:

• Muy alto riesgo de exposición

Ocupaciones en las cuales existe una gran probabilidad de exposición a altas concentraciones de fuentes conocidas o sospechosas de estar infectadas.

En este grupo están incluidos los trabajadores de la salud que usualmente realizan procedimientos que generan aerosoles, en pacientes conocidos o sospechosos de estar infectados, por ejemplo: inducción de tos, intubación traqueal, broncoscopios, algunos procedimientos dentales o recolección invasiva de especímenes.

• Alto riesgo de exposición

Personal de Salud, que tiene contacto con pacientes sospechosos o confirmados de estar infectados, pero que no realizan procedimientos que generen aerosoles. Personal que transporta y que realiza autopsias de pacientes sospechosos o confirmados de estar infectados.

• Riesgo medio de exposición

Trabajadores con alta frecuencia de contacto con población general, como los establecimientos educativos, atención al público.

• Bajo riesgo de exposición

Trabajadores con mínimo contacto ocupacional con público en general, como trabajadores de oficina.

Las empresas de salud y los trabajadores que en ellas tienen contacto estrecho, repetido y duradero a < 1 metro de distancia, donde se generan más bioaerosoles, como las áreas de urgencias, cuidados intensivos, terapia respiratoria, neumología y laboratorio, son los que tienen por tanto un máximo riesgo.

Y durante las epidemias se debe tener especial consideración con los trabajadores claves en la atención de emergencias como **bomberos, fuerza pública, defensa civil.**

De igual manera trabajadores **responsables del suministro de servicios públicos como agua potable, energía y telecomunicaciones.**

Además, **los trabajadores de aerolíneas, transporte de pasajeros y carga y de puertos,** son claves desde el punto de exposición ocupacional.

Existen pocos estudios sobre el impacto de la influenza ocupacional en Colombia; uno de ellos se hizo en Bucaramanga, Colombia en el hospital Universitario González Valencia.

El brote se presentó entre julio y septiembre de 1999; fue causado por el virus **influenza A (H3N2)** y hubo 117 casos en 900 empleados, para una tasa de ataque general del 13%.

La mayoría de los casos se presentó en mujeres (90/117= 77 %).

Se encontraron variaciones en las tasas de ataque por grupo. Las mayores se presentaron en personal del laboratorio **Clínico (35%) y Banco de Sangre (31%)** y las menores en servicios varios (**9.1%**) a pesar de una gran población a riesgo ($628/900 = 69.8\%$).

Se estimó un costo global de entre **USD \$ 26.150 (\$ 32.5 millones) y USD \$ 62.760 (92 millones de pesos)** dependiendo de si se incluyen o no algunos costos indirectos.

No se administraron antivirales (amantadina, rimantadina, osetalmivir, zanamivir) ni se hizo vacunación a pesar de que se solicitó. Afortunadamente, no hubo muertes por esta causa.

No se calcularon los costos por **trabajo con restricciones después de la fase aguda** de la enfermedad y que corresponden a las tres semanas siguientes.

• **Tratamiento de la influenza estacional**

Es sintomático, está dirigido a permeabilizar vías aéreas y hacer una buena hidratación, con uso de mucolíticos como la *n* - acetil-cisteína y nebulizaciones.

Actualmente hay varios medicamentos con acción antiviral sobre los virus de influenza. Incluyen la amantadina o cloruro de simmetrel, la rimantadina, un análogo modificado químicamente y los inhibidores de proteasa, osetalmivir y zanamivir.

La amantadina y la rimantadina, tienen acción sobre los virus de influenza A solamente (no sobre B y C). Pero algunas cepas como la **A (H3N2)**, que circuló entre 2005-2006 son resistentes.

Estos medicamentos causan algunos efectos colaterales como insomnio y sequedad de mucosas. La resistencia se desarrolla rápidamente. Por eso no se recomiendan como de elección para el tratamiento y profilaxis de influenza.

• **El osetalmivir (tamiflu)**

Se consigue en cápsulas de 98.5mgs. de fosfato de osetalmivir, equivalentes a 75mg de osetalmivir. Se absorbe en su totalidad por vía oral, transformándose en el metabolito activo por acción de las esterases intestinales y hepáticas. Se distribuye fácilmente a los pulmones, pituitaria nasal, oído medio y tráquea.

El máximo de su concentración plasmática se consigue entre 2 y 3 horas después de su

administración y llega a ser 20 veces superior a la de la prodroga. Hay un 75% de conversión del osetalmivir al metabolito activo, proporcional a la dosis administrada.

El metabolito activo no se sigue transformando y se excreta en la orina en un 90%; el resto en fecales.

Sus efectos secundarios principales son vómitos, insomnio, cefalea, náuseas y dolor abdominal. Con menor frecuencia, diarrea, congestión nasal, tos, vértigo, dolor de garganta, mareos y fatiga.

El osetalmivir se usó ampliamente durante la epizootia de gripe aviar H5N1 en el sudeste asiático en 2005, para el tratamiento de los casos humanos que ocurrieron, con resultados satisfactorios.

La dosis oral recomendada es de 75mgs 2 veces al día, durante 5 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos primeros días siguientes al comienzo de los síntomas.

En pacientes con insuficiencia renal importante (< 30ml/min de depuración de creatinina) se debe ajustar la dosis a 75mgs. (1 cápsula) /día.

• **Zanamivir (relenza)**

Tiene acción similar al osetalmivir sobre virus de influenza A y B. Es un polvo para inhalaciones 2 veces/día mediante un dispensador plástico que se activa con la respiración, llamado Diskhaler. Sólo se ha aprobado para uso en mayores de 7 años. Está contraindicado en pacientes con EPOC y asma severa, en quienes puede agravar la sintomatología y originar hospitalizaciones y hasta muerte. Para tratamiento de influenza la dosis es de 10mgs./día (2 inhalaciones), durante 5 días. Para profilaxis de influenza la dosis es de 10mgs/día (2 inhalaciones), durante 10-28 días.

• **Vacunas para influenza estacional**

El grupo de Smith, Andrews y Laidlaw aisló por primera vez al virus en hurones (1933); luego Francis (1936) aisló al tipo B y en el mismo año Burnett en Australia logró cultivarlo en huevos embrionados de gallina. A partir de ese año, se empezaron a desarrollar vacunas que ahora son efectivas y seguras.

Las primeras fueron inactivadas con calor y formaldehído y ya estaban en uso en 1950. El segundo tipo, las atenuadas aparecieron en 2003. Actualmente las más utilizadas son la trivalente inactivada (TIV) y la atenuada (LAIV).

Sólo la primera se debe usar en embarazadas e inmunocomprometidos.

La TIV se prepara en huevos embrionados de gallina y contiene virus A y B, que se cambian anualmente. No se puede usar en alérgicos al huevo, pues contiene proteínas del huevo. Su preservativo es el timerosal y se consigue en dosis pediátricas de 0.25ml/dosis y para adultos de 0.5ml. /dosis.

El segundo tipo es la atenuada (LAIV), disponible desde 2003. Se administra en aerosoles intranasales y contiene los mismos virus que la TIV. Los virus también se cultivan en huevos embrionados, pero no contiene timerosal.

Deberían recibir vacuna para influenza anualmente:

- ✓ Todos los mayores de 65 años.
- ✓ Todos los que tengan cardiopatías (incluso menores de 65 años), EPOC, ASMA y demás condiciones que favorecen IRA - G y pneumonía.
- ✓ Los miembros de los equipos de salud.

Las principales contraindicaciones de estas vacunas son:

- ✓ Historia de haber sufrido síndrome de Guillain – Barré.
- ✓ Alergia al huevo y/o latex.
- ✓ Historia de reacciones alérgicas importantes.
- ✓ Alergia a los preservativos (timerosal) u otros componentes de la vacuna.
- ✓ Enfermedad febril severa.
- ✓ Embarazo.

Producen algunos efectos colaterales como enrojecimiento y dolor en sitio de aplicación, fiebre, malestar general, mialgias y reacciones alérgicas (raras pero descritas). Las reacciones neuromusculares como el Síndrome de Guillain – Barré se han descrito, pero también son raras.

Influenza pandémica

Se presenta cada 10 o más años, por virus de origen animal que se han adaptado a los humanos, recombinantes con humanos y/o mutaciones, tabla 2.

Se estaba esperando desde hace varios años una pandemia de influenza, por virus de origen animal, que se podían adaptar a los humanos.

Aunque había varios candidatos, los que se consideraban más probables eran los de origen aviar, que causaron una epizootia de grandes proporciones y que afectó especialmente al sudeste Asiático y a Europa.

Tabla 2

Variación de los virus de influenza y epidemias

1874 (H3N8)	
1890 (H2N2)	Pandemia
1902 (H3N2)	
1918 (H1N1)	Pandemia (La Española).
1933 (H1N1)	Primera cepa aislada en el laboratorio.
1947 (H1N1)	Primera variación detectada.
1957 (H2N2)	Pandemia (Influenza Asiática, Asian Flu).
1968 (H3N2)	Pandemia (Influenza Hong Kong, H. Kong Flu).
1976 (H1N1)	Influenza Porcina (Swine Flu).
1977 (H1N1)	Flu - Ruso,
+	Russian Flu.
(H3N2)	

Fuente: autor.

Influenza aviaria (influenza del pollo)

La influenza aviaria es la temible infección humana causada por los virus de influenza de las aves. En la naturaleza, los pájaros silvestres portan estos virus en sus intestinos, pero sin enfermarlos.

Es muy contagiosa entre aves, y de fácil transmisión desde aves migratorias, especialmente del grupo de los anátidos (patos, gansos y similares), a los animales peridomésticos como cisnes y patos de estanques, pájaros domésticos y aves de corral como gallinas, gansos, pavos, en los que produce una elevada mortalidad.

Las aves enfermas excretan estos virus por saliva, secreciones nasales y fecales, a partir de los cuales se infectan otras aves y los humanos. La mayoría de los virus de la **influenza aviar tipo A** no afecta a los humanos, lo que sugiere una fuerte barrera de especie; sin embargo, han existido casos de contagio de animales a humanos y entre humanos (pocos y no bien documentados), en los que se han aislado ambos tipos de cepas que corresponden a los subtipos **H5, H7 y H9**.

Desde 1997 se han informado casos de una forma muy virulenta de virus, el **AH5N1**, que mató a muchas aves en Asia, infectó a humanos a partir de aves y causó la muerte en la mitad de los infectados.

Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la alerta amarilla para sus países afiliados, con continuo seguimiento de los brotes en animales, en los humanos y el monitoreo de los virus circulantes.

La nueva influenza pandémica A (H1N1)

«Toda la población, está en su cama con un titirimundi en la cabeza, con un volcán en el pecho, con los ojos como dulces de moras y las narices como un pimiento morrón, pero feliz de haber sido atacada por una epidemia mundial, por una enfermedad auténticamente nacida, criada y cebada en el extranjero. Aquí lo exótico nos chifla» (Nota sobre la influenza de 1918 en Bogotá, Revista Cromos, 10 de octubre, 1918).

Así se describía hace más de 90 años en esta revista a la influenza, enfermedad que volvería otra vez como pandemia a Bogotá, que ya no es una modesta villa de unos 150.000 habitantes, sino una de las megalópolis del mundo con más de 8 millones.

Y que además tiene todos los problemas relacionados de hacinamiento, insalubridad, servicios públicos y muy especialmente contaminación ambiental y los desperdicios del consumo masivo y desordenado de combustibles fósiles.

Son muchas las coincidencias y también las diferencias de las dos epidemias.

Como en 1918 el problema empezó fuera de las fronteras (en México?). El viernes 12 de junio de 2009 después de muchos años de no hacerlo, casi dos meses después de iniciada la epidemia de México y con 74 países afectados, 28.774 casos confirmados y 144 muertos (0.5 %), la OMS declaró oficialmente que había una pandemia por la **Nueva influenza A(H1N1)**.

Los primeros casos se detectaron en el Distrito Federal de México en marzo de 2009.

En abril 21 el CDC de Atlanta, confirmó por rRT-PCR (real-time reverse transcription--polymerase chain reaction) 2 casos en California y 2 en Texas (1,2). Hoy los casos en Estados Unidos superan al millón y en México no se sabe exactamente cuántos hay.

Al principio hubo confusión sobre el origen de esta epidemia, porque se rumoró que era de origen porcino.

Y hasta se llegó a incriminar en su inicio a las granjas Carrol de Oaxaca, México, porque el primer caso confirmado mejicano, un niño de 4 años de la región del valle de Perote, Veracruz, vivía cerca de las granjas y se dijo que había ocurrido una falla en los controles sanitarios.

Pero un estudio en 907 trabajadores de las granjas, 60.000 cerdas de cría y 500.000 cerdos en desarrollo en Veracruz y Puebla, no se demostró la presencia del virus, según la empresa.

En abril 12 de 2009, México confirmó a la OMS la aparición de un brote de una enfermedad aguda respiratoria en la comunidad de La Gloria, Veracruz. Entre abril 15-17, el Ministerio de Salud mexicano informó además sobre varios conglomerados de casos de neumonía progresiva y severa, que ocurrían en la ciudad de México y en San Luis Potosí.

Se intensificó a raíz de lo anterior el sistema de vigilancia epidemiológica de infecciones respiratorias y neumonía. Y entre marzo 1 y mayo 29, se detectaron 41,998 personas con infecciones respiratorias agudas.

De ellas 25.127 (59.8%) fueron examinadas en el laboratorio para **la Nueva influenza A (H1N1)** y 5,337 (21.2%) resultaron positivas por rRT-PCR (real-time reverse transcription--polymerase chain reaction).

Hasta mayo 29, habían muerto un total de 97 pacientes con infección confirmada por laboratorio. En ese momento había también evidencia de una epidemia a nivel nacional y mundial.

Varios colombianos se encontraban en ese tiempo en México y Estados Unidos. A su regreso, los casos no tardaron en aparecer en Colombia.

El primer caso de la **Nueva influenza A (H1N1)** confirmado en Colombia, se detectó en mayo/2009. Se trataba de una mujer de 37 años de edad, quien llegó a Bogotá en abril, desde Cancún México. El segundo caso, un empresario que estuvo en el mismo hotel de la paciente anterior, se detectó en Zipaquirá, apenas a 1 hora en automóvil desde Bogotá.

También aparecieron varios casos en Yopal, Casanare, en miembros de un equipo de gimnasia que había estado en Estados Unidos. Luego hubo casos en todo el país.

El primer caso fatal ocurrió en Bogotá. Era una mujer, ama de casa, de 24 años y previamente sana. Residía en Ciudad Bolívar; al sur de la ciudad en una de las zonas más deprimidas. La autopsia reveló que tenía **neumonía**. En vida no se sospechó el diagnóstico, pero en muestras de autopsia se confirmó la presencia del virus por amplificación genética (RRT-PCR) en el laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

La epidemia se propagó rápidamente a la población, a pesar de las varias medidas de salud pública que se tomaron. En junio 10 de 2009, se tenía 828 sospechosos, 4 (0.5 %) confirmados, 237 descartados.

De ellos 120 procedían de Usaquén, en el norte de la ciudad, la zona más desarrollada. Habían consultado a las clínicas de más alto nivel y costo. Ya el virus comenzaba a circular libremente.

Hasta junio 2010, se han recibido un total de **26.636 muestras** de secreciones respiratorias de pacientes; la mayoría (17345, 65%) pertenecía al grupo de <1- 35 años y eran mujeres (52.9%). **Se han procesado 14410 (54%); 1794 (12.4%) positivas. Fallecieron 74 (4.1%).**

Además ocurrieron cambios importantes en el patrón de infecciones detectados por el sistema de Vigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de la ciudad.

Es interesante también que muchas cosas estaban ocurriendo en el país y la ciudad, similares a las que ocurrieron en 1918, cuando esa otra pandemia también causó por lo menos 1.900 muertos (letalidad 1.9%) en Bogotá.

Y aunque el número de casos había descendido notoriamente para diciembre de 2009 como se mostrará adelante, tal y como se había previsto un segundo pico de casos se ha presentado durante los meses de lluvia y frío de 2010.

Por eso nuevamente se declaró la alerta epidemiológica en todas las clínicas y hospitales de la Red Pública y privada de Bogotá.

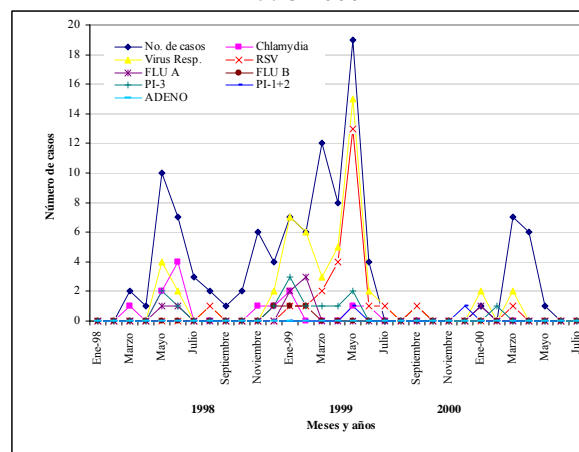
Infecciones Respiratorias en Bogotá antes de 2009

Las infecciones respiratorias, en especial las que afectan a los niños pequeños y a los adultos mayores de 65 años, son desde hace tiempo un grave problema de salud pública en Bogotá y en las regiones frías de Colombia.

Por eso existe también desde hace varios años un Programa de Vigilancia Epidemiológica, que ha demostrado cómo la morbilidad y la letalidad por esta causa han venido en aumento.

Igualmente, se han vigilado los virus causantes de estas patologías y se ha visto que los varían con la estación lluviosa y fría cada año. Gráfico 2.

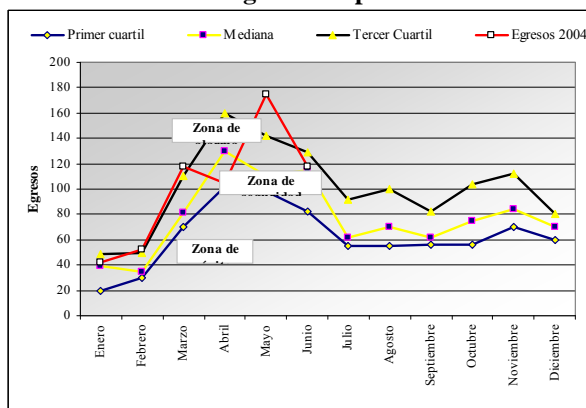
Gráfico 2
IRA-G por virus respiratorio, CI. Bosque, Bogotá, 1998-2000



Fuente: Jaramillo, A. C.; Velásquez, C. A.; Ramos, N.; Barrios, M.L.; Sandoval, L. I.R.A. por chlamydia trachomatis y virus respiratorios en menores de 1 año en la clínica el bosque. Resúmenes IX Congreso Panamericano de Infectología. Guatemala, Guatemala. Mayo de 1999.

Y tienen gran impacto en las clínicas y en general en el sistema de salud de la ciudad, que periódicamente se congestionan con estos casos. Gráfico 3.

Gráfico 3
Canal endémico de egresos respiratorios 1999-2003



Fuente: Registros Fundación Clínica “David Restrepo”, Bogotá, D.C. 2004.

La **influenza estacional**, se viene vigilando en forma intensificada desde la llamada epidemia por la “Gripe del abrazo del Pato”, ocurrida en el país en 1996 y que según el Instituto Nacional de Salud de Colombia, fue causada por el virus influenza A/WUHAN (H3N2).

En los dos años siguientes, los virus respiratorios que se detectaron incluyeron a los de **influenza A (H3N2) y B Beijing**, aunque el virus identificado con mayor frecuencia fue el **respiratorio sincitial** como se ve en los Tablas 3 y 4.

Tabla 3

Influenza en Colombia: epidemias de 1997-1998			
n 275			
Año	Virus detectados	n	%
1997	A/H3N2	12	4.4
	B/Beijing	9	3.3
	VRS	27	9.8
	Para Flu 1	2	0.7
	Para Flu 3	1	0.4
	Adeno	2	0.7
	Cualquier virus	53	19.3

Fuente: INS Colombia.

Tabla 4

Influenza en Colombia: epidemias de 1997-1998			
n 477			
Positivos			
Año	Virus detectados	n	%
1998	A/H3N2	60	12.6
	B/Beijing	0	0
	VRS	91	53.0
	Para Flu	7	4.0
	Adeno	15	9.0
	Cualquier virus	171	35.8

Fuente: INS Colombia.

En el mismo período, estudios hechos en el Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas de Bogotá por el autor y su grupo, en niños menores de un año de edad. Tabla 5 y 6, encontraron más o menos lo mismo que se había encontrado a nivel de Colombia, porque el estudio centinela del INS se realizó en clínicas y hospitales, con pacientes que en su mayoría también eran niños pequeños.

Tabla 5

IRA grave, V. respiratorios, Clínica “El Bosque”, Bogotá, enero a junio, 1999 (-1a)

Agente	n	positivos	%
Chlamydia	54	4	7.4
R S V	43	22	51.2
FLU-A	27	5	18.5
FLU-B	27	2	7.4
P-I NFLU 3	31	8	25.8
P-I NFLU 1+2	10	0	0
Total V. respiratorias	43	37	86.0

Fuente: Jaramillo, A. C.; Velásquez, C. A.; Ramos, N.; Barrios, M.L.; Sandoval, L. I.R.A. por chlamydia trachomatis y virus respiratorios en menores de 1 año en la Clínica “El Bosque”. Resúmenes IX Congreso Panamericano de Infectología. Guatemala, Guatemala. Mayo de 1999.

Tabla 6

IRA grave, V. respiratorios, Clínica “El Bosque” (-1a), enero a diciembre, 1999

Virus	n	%
Influenza A	1/25	4.0
Influenza B	0/25	0
Parainfluenza	2/25	8.0
RSV	3/25	12.0
Chlamydia (*)	8/38	20.5

Fuente: Jaramillo, A. C.; Velásquez, C. A.; Ramos, N.; Barrios, M.L.; Sandoval, L. I.R.A. por chlamydia trachomatis y virus respiratorios en menores de 1 año en la Clínica “El Bosque”. Resúmenes IX Congreso Panamericano de Infectología. Guatemala, Guatemala. Mayo de 1999.

Infecciones respiratorias en Bogotá en 2009

Como se ha visto tanto la SDS de Bogotá como el MPS y entidades privadas de Bogotá, han venido monitoreando el comportamiento de los virus respiratorios desde hace varios años.

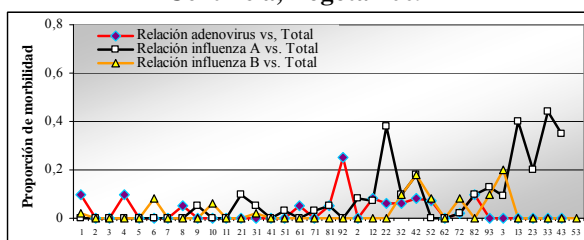
Por eso, cuando aparecieron los casos de la **Nueva influenza A (H1N1)** el Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud, rápidamente pudo detectarlos a través de sus centros centinelas y los Programas SIVIGILA Y SIVILAB.

De acuerdo al Boletín ERA N 52 de la SDS de Bogotá, durante el año 2009 hasta la semana 34 que finalizó el 29 de agosto/2009, se habían notificado un total de 764.345 casos de Infección Respiratoria Aguda (IRA) ambulatorios y hospitalizados en todos los grupos de edad. Y hubo un aumento de los casos de IRA a partir de la semana 7, con un pico que comienza en la semana 18 (mes de mayo) donde se notificaron 29.978 frente a un promedio de 21.403 casos semanales de IRA antes de esto.

Los grupos etáreos más afectados durante el período de infección respiratoria aguda (IRA) correspondieron al intervalo de 15 a 44 años con 28.3% (n=216.301), seguido por el grupo de 1 a 4 años con 24.5% (n=187.189); mientras que en 2008, fue al contrario: primero el grupo de 1 a 4 años con 26.5% (n=175.466) seguido por el grupo de 15 a 44 años con 24.8% (n=164.619).

El comportamiento de los virus respiratorios que circulan en Bogotá, también cambió en 2009: antes de mayo, se detectaban otros virus respiratorios, como parainfluenza, adenovirus y respiratorio sincitial, el más frecuente, como puede verse en el gráfico 4.

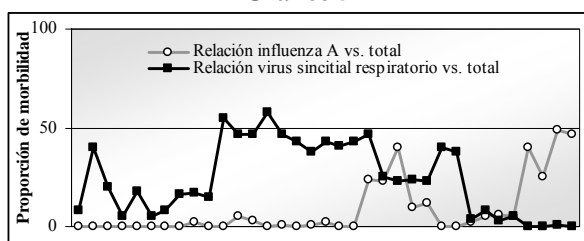
Gráfico 4
Comportamiento de virus respiratorios vigilancia Centinela, Bogotá 2009



Fuente: autor.

Pero a partir de mayo, los virus de influenza comenzaron a desplazar a estos otros virus, incluso al respiratorio sincitial, lo cual aparece en el Gráfico 5.

Gráfico 5



Fuente: Osorio, E. y otros. Laboratorio de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

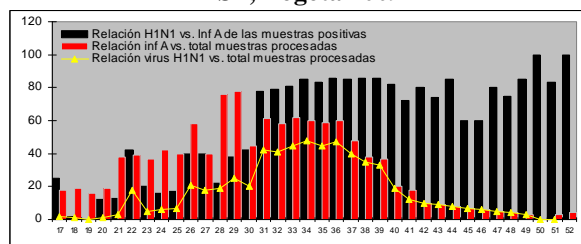
Vigilancia intensificada para la Nueva influenza A (H1N1) en Bogotá

Los primeros casos de la Nueva influenza A (H1N1) en Bogotá, como se dijo antes, aparecieron en abril de 2009 y comienzos de mayo. Fueron confirmados por rRT-PCR (real-time reverse transcription--polymerase chain reaction) en el CDC de Atlanta Ga, en Estados Unidos.

De allí se recibieron los primeros primers y la técnica que fue implementada en el laboratorio de Salud Pública, con el apoyo de la Compañía Roche. Luego se implementó una segunda prueba. Actualmente además de estas pruebas, se usan las rápidas de inmunofluorescencia y las de inmunocromatografía que fueron evaluadas en un estudio reciente.

En el gráfico 6, se muestran los resultados de las pruebas durante diciembre del año 2009.

Gráfico 6
Proporción del virus inf A y HINI/2009 del total de muestras analizadas por semana epidemiológica LSP, Bogotá 2009



Fuente: Osorio, E. y otros. Laboratorio de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

Puede verse como a partir de la semana epidemiológica 17, cuando aparecieron los primeros casos de la Nueva influenza A (H1N1), el virus de influenza A estacional que ya comenzaba a circular ha venido siendo desplazado progresivamente y pasó de ser el 20 % a casi el 90% de los casos detectados.

Tratamiento para la influenza A (H1N1)

Tiene las mismas bases que para la influenza estacional comentadas arriba. Pero ante la emergencia documentada en varias partes del mundo de cepas de la nueva influenza A (H1N1) y especialmente de influenza A (H1N1) estacional (hasta 99% informado en USA, pero desde abril no se aíslan estas cepas, resistentes al oseltamivir*.

Por lo anterior se ha propuesto el uso de algunos antivirales que hasta hace poco no se recomendaban solos y en asociación a oseltamivir. Se mencionan aunque esto puede cambiar en los próximos meses:

Zanamivir en aerosoles. Tanto para profilaxis como para tratamiento y teniendo en cuenta las contraindicaciones en asmáticos y pacientes con enfermedad pulmonar activa.

Rimantadina+ oseltamivir. Para aquellas personas que presenten cuadros de influenza severos y en los cuales no se ha definido claramente el tipo de virus que los afecta. También se puede usar **zanamivir** solo, si no hay contraindicaciones.

Igualmente se ha recomendado, aunque no hay muchos estudios que lo sustenten, el uso de oseltamivir a doble dosis (150mg/c-12 horas) por 10 días para casos muy severos.

En todo caso, la clave del éxito es la administración de estos antivirales muy temprano en la enfermedad (1 a 2 días de evolución) y aún sin resultados de laboratorio.

Vacunas para la influenza A (H1N1)

Ya están disponibles varias, tanto inactivadas como replicativas y hay por lo menos 4 con licencia del FDA de los Estados Unidos, para uso en humanos: **Sanofi-Pasteur**, inactivada, requiere 1- 2 dosis IM de acuerdo a la edad; **Novartis**, inactivada, requiere 1- 2 dosis IM de acuerdo a la edad; **CSL**, inactivada, requiere 1 dosis IM, solo para mayores de 18 años y **MedImmune LLC**, la única replicativa, requiere 1 – 2 dosis IM de acuerdo a la edad, solo para mayores de 18 años. Todas son monovalentes y contienen al virus A/California/7/2009 (H1N1). Se pueden y deben aplicar con la vacuna para la influenza estacional. También hay una vacuna que contiene el virus de la Nueva influenza A (H1N1) y a los estacionales A y B recomendados para el 2010.

Bibliografía consultada

1. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001; 345:1529-36.
2. Bartlett, G.C. 2009 H1N1 influenza - Just the Facts: Antiviral Agents for influenza. *Medscape Infectious Diseases*. Published: 09/25/2009; Updated: 10/15/2009.
3. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc*; 50:608-16. 2002.
4. Bresson J-L, Perronne C, Launay O, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).
5. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1655-63.
6. CDC. New Laboratory Assay for Diagnostic Testing of Avian influenza A0H5 (Asian lineage). *MMWR*; 55:1. 2006.
7. CDC. Prevention and Control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports*. July 13, vol. 56/No. RR-6. 2007.
8. CDC. Update on influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines. *MMWR*. October 9, / vol. 58 / No. 39. 2009.
9. Cheung C-L, Rayner JM, Smith GJD, et al. Distribution of Amantadine-resistant H5N1 Avian influenza Variants in Asia. *J Infect Dis*; 193:1626-9. 2006.
10. Clinical Management of Human Infection with Avian influenza A (H5N1) Virus. Updated 2007. www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html
11. Cordova, J A, Hernandez, M. and others. . Update: Novel influenza A (H1N1) Virus Infection, Mexico, March--May, 2009. *MMWR*. June 5, 2009 / 58(21); 585-589.
12. De Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir Resistance during Treatment of influenza A (H5N1) Infection. *N Engl J Med*; 353:2667-72. 2005.

13. Democratis J, Pareek M, Stephenson I. Use of Neuraminidase Inhibitors to Combat Pandemic influenza. *J. Antimicrob Chemother*; 58:911-15. 2006.
14. Dinh PN, Long HT, Tien NTK, et al. Risk Factors for Human Infection with Avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerg Infect Dis*; 12:1841-7. 2006.
15. Fauci AS. Pandemic influenza Threat and Preparedness. *Emerg Infect Dis*; 12:73-6. 2006.
16. Fehlmann E., Le C., Abarca K., Godoy P., Montecinos L., Veloz A., Ferres M. Búsqueda de resistencia a Amantadina en cepas de virus influenza A aisladas en Santiago de Chile, entre los años 2001 y 2002. *Rev Chilena Infectol*. 2005 Jun; 22(2):141-6. Epub 2005 May 12.
17. Gravenstein S, Johnston SL, Loeschel E, Webster A. Zanamivir: a review of clinical safety in individuals at high risk of developing influenza-related complications. *Drug Saf*; 24:1113-25. 2001.
18. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. Efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-27.
19. Hindiyeh, M., C. Goulding, H. Morgan, B. Kenyon, J. Langer, L. Fox, G. Dean, D. Woolstenhulme, A. Turnbow, E. Billetdeaux, S. Shakib, C. Gordon, A. Powers, G. Vardeny, M. Johnson, L. Skodack-Jones, and K. Carroll. Evaluation of BioStar FLU OIA assay for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J. Clin. Virol*. 17:119-126, 2000.
20. Hindiyeh, M., D. R. Hillyard, and K. C. Carroll. Evaluation of the Prodesse Hexaplex multiplex PCR assay for direct detection of seven respiratory viruses in clinical specimens. *Am. J. Clin. Pathol*. 116:218-224., 2001.
21. Jaramillo, A. C.; Velásquez, C. A.; Ramos, N.; Barrios, M.L.; Sandoval, L. I.R.A. por chlamydia trachomatis y virus respiratorios en menores de 1 año en la Clínica "El Bosque". Resúmenes IX Congreso Panamericano de Infectología. Guatemala, Guatemala. Mayo de 1999.
22. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*; 163:1667-1672. 2003.
23. Kessler N, Ferraris O, Palmer K, Marsh W, Steel A. Use of the DNA Flow-Thru Chip, a Three-dimensional Biochip, for Typing and Subtyping of influenza Viruses. *J. Clin Microbiol*; 42:2173-85. 2004.
24. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*; 161:212-7. 2001.
25. Leschnik M, Weikel J, Mosti K, et al. Subclinical Infection with Avian influenza A (H5N1) Virus in Cats. *Emerg Infect Dis*; 13:243-7. 2007.
26. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a Highly Pathogenic and Potentially Pandemic H5N1 influenza Virus in Eastern Asia. *Nature*; 430:209-13. 2004.
27. Lin J, Zhang J, Dong X, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Adjuvanted Whole-virion influenza A (H5N1) Vaccine: a Phase 1 Randomized Controlled Trial. *Lancet*; 368:991-7. 2006.
28. Luke CJ, Subbarao K. Vaccines for Pandemic influenza. *Emerg Infect Dis*; 12:66-72. 2006.
29. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect*; 40:42-8. 2000.
30. Martin C, Mahoney P, Ward P. Oral oseltamivir reduces febrile illness in patients considered at high risk of influenza complications [Abstract W22-7]. In: Options for the control of influenza IV. New York, NY: Excerpta Medica: 807-11. 2001.
31. Martínez M., A.F., Manrique A, F.G., Meléndez A., BF. La pandemia de gripa de 1918 en Bogotá. *Dynamis*; 27: 287-307. 2007.
32. Medical Letter, Inc. Rapid diagnostic tests for influenza. *Medical Letter*; 41:121-2. 1999.

33. Mehlmann M, Dawson ED, Townsend MB, et al. Robust Sequence Selection Method Used to Develop the FluChip Diagnostic Microarray for influenza Virus. *J. Clin Microbiol*; 44:2857-62. 2006.
34. Ministerio de la Protección Social República de Colombia Plan Nacional de Preparación para una Pandemia de influenza. www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/vir-flu-deca-tur-COL.pdf. 2005.
35. Ng EK, Cheng PK, Ng AY, et al. influenza A H5N1 Detection. *Emerg Infect Dis*; 11:1303-5. 2005.
36. Nichol, KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology*; 42:274-279. 1996.
37. Nichol, KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med*. 1998; 158:1769-1776.
38. Nichol, KL. Efficacy/clinical effectiveness of inactivated influenza virus vaccines in adults. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. London, England: Blackwell Science Ltd.; 1998:358-372.
39. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*; 355:1845-50. 2000.
40. OSHA. OSHA Guidance Update on Protecting Employees from Avian Flu (Avian influenza) Viruses. 2006. www.osha.gov.
41. Payungporn S, Chutinimitkul S, Chaisingh A, et al. Single Step Multiplex Real-time RT-PCR for H5N1 influenza Virus Detection. *J Virol Methods*; 12:1041-3. 2005.
42. Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Avian Flu: influenza Virus Receptors in the Human Airway. *Nature*; 440:435-6. 2006.
43. Smith, GJ, Fan XH, Wang J, et al. Emergence and Predominance of H5N1 influenza Variant in China. *Proc Natl Acad Sci*; 103:16936-41. 2006.
44. Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, et al. Avian influenza H5N1 in Naturally Infected Domestic Cat. *Emerg Infect Dis*; 12:681-3. 2006.
45. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:77-84.
46. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human influenza A/H5. *N. Engl. J. Med*; 354:884. 2006.
47. Townsend MB, Dawson ED, Mehlmann M, et al. Experimental Evaluation of the FluChip Diagnostic Microarray for influenza Virus Surveillance. *J Clin Micro* 2006; 44:2863-71.
48. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and Immunogenicity of Inactivated Subvirion influenza (H5N1) Vaccine. *N Engl J Med*; 354:1343-51. 2006.
49. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*; 283:1016-24. 2000.
50. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic influenza. *Emerg Infect Dis*; 12:3-8. 2006.
51. Weinberg A. Evaluation of Three influenza and B Rapid Antigen Detection Kits Update. *Clin Diagn Lab Immunol*; 12:1010. 2005.
52. WHO. Summary of the Second WHO Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian influenza a (H5N1) Virus: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guide_lines 2007.
53. Wu, E., Grado C. Antivirales en infecciones por virus respiratorios. *Rev. Chil Pediatr*. May-Jun; 59(3):192-9. 1988

Dr. Antonio Carlos Jaramillo T., MD, MsCi. EML

Fecha de presentación: 16 de julio de 2010

Fecha de publicación: 20 de agosto de 2010

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Sr. Adrian Banchón Jara.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL