

Características iniciales de la pandemia por el nuevo virus de influenza A (H1N1) en la Argentina

Si bien desde hace varios años se esperaba la aparición de una nueva pandemia a partir del virus de influenza aviar (influenza A H5N1), en abril de 2009 surgió un nuevo subtipo de virus de influenza A con potencial pandémico. La aparición de un caso fatal en México hacia el final de la temporada habitual de influenza en ese país, motivó la investigación de las posibles causas de su deceso. Simultáneamente, en EE.UU. se aisló un virus de influenza A (H1N1) de origen porcino en niños, lo cual originó un alerta del sistema de salud pública de ambos países¹. A partir de ese momento se observó un crecimiento muy importante del número de casos en México y también en EE.UU. y Canadá. Algunas de las primeras características que se observaron fue la rápida transmisión, la aparición de casos en niños, adolescentes y adultos jóvenes y la hospitalización de pacientes pertenecientes a este último grupo de edad con cuadros respiratorios graves²

A partir de ese momento, las autoridades sanitarias nacionales en la Argentina emitieron recomendaciones sobre distintos aspectos para el control de la pandemia como: protección para el personal de salud, inmunización, profilaxis con antivirales, vigilancia y monitoreo de casos, precauciones ante internación de pacientes, coordinación para la atención de pacientes en internación y ambulatorios, toma de muestras y normas de control de infecciones. Se implementaron medidas como aislamiento y tratamiento de los casos, profilaxis de los contactos y control del ingreso al país de personas provenientes de países con casos humanos de influenza porcina. Se incluyó como definición de caso a aquellos pacientes que presentaban enfermedad respiratoria aguda febril (>38 °C), en un espectro que incluye desde enfermedad tipo influenza (ETI) a neumonía y que presentaban nexo epidemiológico con áreas afectadas. En esta instancia se debía notificar inmediatamente a la autoridad sanitaria, tomar muestra para detección viral, realizar tratamiento antiviral al caso y a los contactos sintomáticos, y seguimiento de los contactos asintomáticos durante diez días.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la fase 5 de pandemia el 29 de abril de 2009, lo cual implica transmisión interhumana sostenida con la existencia de casos confirmados en por lo menos dos países de la región. En la Argentina, en ese momento se mantuvo la definición de caso y se agregaron otras recomendaciones, como los criterios de internación o seguimiento ambulatorio y la quimioprofilaxis antiviral a contactos, con seguimiento de los mismos durante 10 días³.

El 11 de junio de 2009 la OMS elevó el nivel de alerta de pandemia de influenza desde la fase 5 a la fase 6, que se caracteriza por la propagación sostenida del virus de persona a persona en más de una región de la OMS³.

A partir del avance a la fase 6, se modifica la definición de caso en la Argentina y se considera para la misma dos regiones diferenciadas, en las áreas con transmisión extensa considerándose como tal al área metropolitana de Buenos Aires, a toda persona que presente los criterios antes mencionados sin nexo epidemiológico, y para el resto del país se conservó la definición anterior aunque luego se unificó con la del área metropolitana³.

Un aspecto que ha producido gran controversia a lo largo de esta epidemia no sólo en la Argentina, sino también en otros países, han sido las medidas de distanciamiento social destinadas a contener la

diseminación viral. El objetivo de estas medidas es reducir la tasa de ataque de la enfermedad, las muertes asociadas, demorar y reducir el pico de casos de la enfermedad y de esta forma obtener tiempo para implementar otras medidas destinadas a preparar y reforzar el sistema de salud. De acuerdo a algunos modelos matemáticos, las medidas de intervención a través del distanciamiento social tienen un impacto variable, dependen del número básico de reproducción R_0 (número de casos a partir de un caso índice), de su implementación en forma rápida, de la combinación de varias medidas y de su sustentabilidad en el tiempo. La complejidad de la implementación de estas medidas, las consecuencias económicas impredecibles y la potencial afectación de la libertad individual, parecerían ser sólo justificadas en un escenario de una pandemia con un elevado R_0 . Dentro de las medidas de distanciamiento social implementadas en forma individual, una de las pocas que parecería tener algún efecto sobre el progreso de una pandemia, es el cierre de establecimientos educativos^{4, 5}.

En relación a las medidas de control de infecciones se presentaron controversias sobre algunos aspectos, en particular aquellos referidos al uso de equipos de protección personal para el trabajador de la salud. En esta última situación, el principal debate se ha centralizado en las oportunidades del uso de barbijos de alta eficiencia (N95 o similares), ya que inicialmente de acuerdo a recomendaciones de OMS se debían utilizar ante cualquier instancia de contacto con pacientes sospechosos de infección. Una vez que se estableció la fase 6 de pandemia, la OMS y otras organizaciones sugirieron su utilización sólo frente a situaciones de alto riesgo de transmisión aerógena de partículas virales, mientras que otras instituciones mantuvieron la recomendación anterior. En nuestro país, las guías para el manejo del nuevo virus de influenza A (H1N1) emitidas por la Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Argentina de Pediatría incluyeron la recomendación de la utilización de barbijo de alta eficiencia frente a situaciones tales como toma de muestra respiratoria, intubación, recambio de tubo endotraqueal, fibrobroncoscopia y aspiración de secreciones respiratorias. Existen evidencias que indicarían que la transmisión respiratoria del nuevo virus de influenza A (H1N1) se produce fundamentalmente a través de grandes gotas y que un mínimo porcentaje sería por aerosolización de partículas y que tanto los barbijos quirúrgicos como los barbijos de alta eficiencia serían igualmente útiles para evitar la transmisión en la mayoría de los casos^{6, 7}.

El primer caso confirmado en la Argentina se registró el 26 de abril de 2009, mientras que el segundo ocurrió el 16 de mayo. Ambos correspondieron a viajeros que habían estado en México y EE.UU., respectivamente. A partir de esta última fecha comienzan a registrarse casos autóctonos; la mayoría de ellos se produjeron inicialmente en alumnos de distintas escuelas de la zona norte del área metropolitana de Buenos Aires. El número de consultas ambulatorias fue creciendo en forma sostenida en niños y adolescentes y luego en adultos jóvenes, y a comienzos de junio comenzaron a incrementarse las hospitalizaciones por cuadros de neumonía principalmente en este último grupo.

En la Argentina, las manifestaciones clínicas producidas por el nuevo virus de influenza A (H1N1) son similares a las de la gripe estacional, mientras que en otros países se describieron un mayor porcentaje de casos que presentaron diarrea y vómitos⁸ (Tabla 1).

Las mayores diferencias clínicas con respecto a la gripe epidémica anual se pueden observar en relación al grupo de pacientes que requieren hospitalización, siendo la mayoría jóvenes, y de acuerdo a algunos datos aún no publicados, más de la mitad de los casos sin factores de riesgo habituales para complicación de influenza. Algunas informaciones más recientes indicarían que, a medida que transcurre la pandemia, el grupo que requiere internación se ha ido modificando hacia grupos de mayor edad y con co-morbilidades⁹.

Otro aspecto clínico de interés ha sido la asociación con co-morbilidades no habituales o frecuentes, como obesidad (índice de masa corporal superior a 30) y embarazo. Las mujeres embarazadas, a pesar de estar incluidas dentro del grupo de riesgo para inmunización con vacuna antigripal, no son uno de los grupos donde se observan con mayor frecuencia complicaciones que requieran internación. Sin embargo, teniendo en cuenta el hecho antes mencionado, la OMS ha recomendado en todos los casos iniciar

tratamiento con oseltamivir en forma rápida aun después de haber transcurrido más de 48 horas del inicio de los síntomas¹⁰.

Otro elemento diferenciador de la infección por el nuevo virus de influenza A (H1N1) es la rápida evolución hacia la hospitalización, que probablemente se deba a la presencia de neumonía asociada al virus de influenza, hecho que es poco frecuente en influenza estacional. En influenza epidémica, la mayoría de las internaciones se producen por descompensación de una enfermedad pre-existente o por neumonía bacteriana asociada. Este último hecho ha sido infrecuente en la actual pandemia y hasta ahora la mayoría de los casos graves que requirieron hospitalización se asociaron a síndrome de distress respiratorio secundario a neumonía producida por el nuevo virus de influenza A (H1N1)⁹.

La mayor gravedad podría relacionarse a una mayor predilección de este virus por el tracto respiratorio inferior y algunos factores que otorgarían mayor virulencia al mismo. Esto está apoyado por estudios en animales donde el nuevo virus de influenza A (H1N1) ha demostrado multiplicarse más eficientemente, producir más lesiones pulmonares y transmitirse más fácilmente que el subtipo H1N1 del virus de influenza A estacional¹¹.

En relación a la utilización de drogas antivirales frente al nuevo virus de influenza A (H1N1) se ha considerado la evidencia disponible acerca de su eficacia frente a los virus de influenza estacional.

De acuerdo a los estudios *in vitro* disponibles de 13 de los primeros 64 virus aislados en EE.UU. se ha demostrado que el nuevo virus de influenza A H1N1 es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina) y es sensible a los inhibidores de neuraminidasa, oseltamivir y zanamivir¹².

En la Argentina el oseltamivir fue el único antiviral disponible al comienzo de la pandemia, el cual se administró inicialmente a todos los casos sospechosos y confirmados y como profilaxis a los contactos de riesgo. Luego, a partir de la transmisión sostenida, se indicó en aquellos casos que, además de estar en el periodo de ventana de administración de los mismos (menos de 48 horas de iniciados los síntomas), tuvieran algún factor de riesgo de complicación de influenza. En la medida que fueron creciendo las internaciones y se fue observando que un porcentaje importante correspondían a adultos jóvenes sin factores de riesgo, se amplió la indicación a todos los mayores de 15 años, aun sin condiciones de riesgo, que consultaran dentro de las 48 horas de iniciados los síntomas³. En base a estudios del impacto de los antivirales contra la cepa estacional en pacientes hospitalizados, en todos los casos que requirieron hospitalización se recomendó la administración de tratamiento antiviral aunque hubiesen transcurrido más de 48 horas de iniciados los síntomas¹³.

TABLA 1.- Nuevo virus de influenza A (H1N1): manifestaciones clínicas en Argentina sobre 1826 casos confirmados (abril- junio 2009)

	%
Fiebre	91
Tos moderada o intensa	72
Cefaleas	59
Coriza	53
Mialgias	47
Odinofagia	42
Postración	23
Náuseas	17
Vómitos	12

(Fuente: Ministerio de Salud de la Nación)

Otra situación que se planteó en la Argentina y en otros países, fue la necesidad de establecer la dosis más adecuada de tratamiento antiviral en pacientes hospitalizados graves. En el caso de los pacientes con infección grave por el nuevo virus de influenza A (H1N1) que requieren hospitalización, se ha recomendado que las dosis y duración de tratamiento con oseltamivir sean de 150 mg cada 12 horas durante 10 días. Esto se fundamenta en los estudios efectuados con dosis más elevadas de oseltamivir, las cuales no se asocian con mayor toxicidad, y en base a la experiencia en el tratamiento de casos de influenza aviar, como así también de algunos casos graves por el nuevo virus de influenza A (H1N1) tratados recientemente¹⁴. El otro inhibidor de neuraminidasa de administración oral inhalatoria, zanamivir, que cuenta con estudios también en influenza epidémica sobre los que se fundamenta su utilización en la presente pandemia, sólo recientemente estuvo disponible en la Argentina, por lo que existe muy poca experiencia en su administración en este momento. Frente a la administración de antivirales a un número importante de la población, hecho que no sucedía hasta el inicio de la pandemia, se deberá vigilar la aparición de resistencia y de efectos adversos no descriptos hasta el momento. En relación al desarrollo de resistencia a oseltamivir del nuevo virus de influenza A (H1N1), sobre 1 000 cepas estudiadas hasta el presente se han notificado en el mundo tres casos en pacientes que no tuvieron enfermedad grave y que se recuperaron de la misma. A través de la caracterización del genoma de los primeros virus aislados en la Argentina, no se ha detectado la presencia de cambios que pudiesen conferir resistencia a oseltamivir¹⁵.

Los efectos adversos más frecuentemente notificados desde el inicio de la comercialización de oseltamivir en 1999 hasta 2005, luego de aproximadamente 20 millones de tratamientos, fueron náuseas y vómitos. Efectos adversos neuropsiquiátricos fueron informados en adolescentes en Japón con una frecuencia aproximada de 1 en 100 000. No se sabe si los mismos fueron provocados por oseltamivir, por influenza o por combinación de factores que incluyan alguna susceptibilidad genética en particular. Otro estudio posterior de 10 000 personas de origen japonés de menos de 18 años que recibieron oseltamivir no encontró trastornos neuropsiquiátricos asociados a su administración. Este tipo de eventos han sido notificados ocasionalmente en adultos¹⁶.

La perspectiva del desarrollo de una vacuna contra el nuevo virus de influenza A (H1N1) es un objetivo planteado desde el inicio de esta pandemia. Las primeras inquietudes que surgieron fueron respecto a la potencial utilidad de la vacuna estacional que contenía las cepas correspondientes al hemisferio sur para la temporada 2009. Este hecho se asoció a un incremento en el número de dosis distribuidas en nuestro país en el presente año que fue del 46% en comparación al año 2008. Datos publicados por el *CDC* de los EE.UU. han demostrado un alto grado de diversidad genética entre las cepas del nuevo virus de influenza A (H1N1) y la cepa del virus de influenza A H1N1 estacional contenido en la vacuna trivalente inactivada, lo cual hace poco probable que esta vacuna brinde protección frente al virus pandémico¹⁷.

El desarrollo de vacunas pre-pandémicas contra el virus de influenza aviar A H5N1 demostró que la elaboración con el método tradicional en huevos embrionados, con similar concentración de antígeno que la vacuna estacional, produce menor inmunogenicidad. A través del uso de adyuvantes, en particular aquellos que contienen emulsiones de aceite en agua (MF59, AS03), se ha logrado incrementar la inmunogenicidad de las vacunas que contienen cepas de influenza aviar y se supone que esto también podría suceder con el nuevo virus de influenza A (H1N1)¹⁸. Más allá de este hecho, la utilización de adyuvantes ha demostrado que, aun frente a cambios antigénicos menores de la cepa contenida en la vacuna, la misma induce títulos de anticuerpos protectores contra estas cepas con mutaciones. Otra alternativa en el desarrollo de vacuna pandémica recomendada por la OMS, es la elaboración en líneas celulares, lo cual reduce los tiempos de producción y no requeriría la utilización de adyuvantes¹⁹. Finalmente, y una vez que la vacuna pandémica esté disponible, Argentina como el resto de los países en

vías de desarrollo deberán decidir a qué grupos administrar las dosis con las que se cuente inicialmente, ya que debido a la limitación en la producción a nivel mundial y a la capacidad de compra de cada país, se deberá dirigir la vacunación de acuerdo a las prioridades que se establezcan. En este sentido, la OMS ha recomendado recientemente dar prioridad a trabajadores de salud, embarazadas, personas mayores de 6 meses con factores de riesgo para complicaciones de influenza, y otros grupos que cada país deberá definir de acuerdo a disponibilidad de vacunas y a la epidemiología de la enfermedad⁵.

Pablo E. Bonvehi

CEMIC, Buenos Aires

e-mail: inc_pbonvehi@cemic.edu.ar

- Swine influenza A (H1N1) infection in two children - Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 400-2.
- Chowell G, Bertozzi SM, Arantxa Colchero M, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MA. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; 361.
- Ministerio de Salud de la Nación. Página Oficial sobre pandemia de influenza. En: <http://www.msal.gov.ar/h1n1/>; consultado julio 2009.
- Kelso JK, Milne GJ, Kelly H. Simulation suggests that rapid activation of social distancing can arrest epidemic development due to a novel strain of influenza. *BMC Public Health* 2009; 9:117 En: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/117>.
- Human infection with new influenza A (H1N1) virus: WHO Consultation on suspension of classes and restriction of mass gatherings to mitigate the impact of epidemics caused by influenza A (H1N1). *Weekly Epidemiol Record* 2009, 84, 269-280. En: <http://www.who.int/wer/2009/wer8427.pdf>, consultado julio 2009.
- Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría. Documento sobre infección por virus de influenza a (H1N1) swl. 9 de julio de 2009. En: www.sadi.org.ar y www.sap.org.ar; consultado julio 2009.
- Johnson DF, Druce JD, Grayson ML. A Quantitative Assessment of the Efficacy of Surgical and N95 Masks to Filter Influenza Virus in Patients with Acute Influenza Infection. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 275-7.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team*. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-10.
- Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009 Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Weekly Epidemiological Record* 2009, 84, 301-8.
- WHO Global Alert and Response (GAR). Pandemic influenza in pregnant women. En: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/en/
- Yasushi Itoh, Kyoko Shinya, Maki Kiso, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. En: <http://www.nature.com/nature/journal/vnfv/ncurrent/pdf/nature08260.pdf>
- CDC. Update: Drug Susceptibility of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viruses, *MMWR Dispatch* 2009; 58 (April 28): 1-3.
- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Inf Dis* 2007; 45: 1568-75.
- CDC. Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection - Michigan, June 2009. *MMWR Dispatch*, 2009; 58(July 10): 1-4.
- World Health Organization. Virus resistant to oseltamivir (tamiflu) identified. En: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/print.html; consultado julio 2009.
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children-Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003-32.
- CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009;58:521-4.
- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans (H5N1) virus. *N Engl J Med* 2008; 358: 261-73.
- Ehrlich HJ, Müller M, Oh HM, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 2008; 358: 2573-84.