

SITUACIÓN ACTUAL DE LA NUEVA INFLUENZA A H1N1 SEMANA 25

Dr. José Ureta Tapia¹

Consideraciones epidemiológicas

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda altamente transmisible de importancia global, que ha causado epidemias y pandemias por siglos. En el siglo XX, se han producido tres grandes pandemias, en 1918 la llamada "**Gripe Española**" (40 a 100 millones de muertos); la segunda en 1957 que llegó al Perú en julio y se notificaron 135 292 casos con 1081 defunciones y, la tercera en 1968, y que es conocida como la "**Gripe Asiática**", se extendió rápidamente, la morbilidad fue muy alta pero la letalidad fue menor que las anteriores.

Una pandemia es el brote de una enfermedad que se extiende a nivel mundial. Una pandemia de gripe ocurre cuando surge un nuevo virus de influenza, ante el cual, las personas tienen inmunidad escasa o nula, y para el que no existen vacunas. La enfermedad se disemina con facilidad de persona a persona, causa enfermedades graves y puede extenderse por todo el país y el mundo en muy poco tiempo. Si bien no se considera factible detener la propagación de un virus pandémico, debería ser posible reducir al mínimo sus consecuencias mediante una preparación previa para afrontar el desafío.

Para diagnosticar influenza A H1N1, la muestra debe ser de los primeros 4 a 5 días de la enfermedad, las personas infectadas por el virus nuevo de la influenza tipo A H1N1 deben considerarse potencialmente infecciosas desde el día antes de presentarse los síntomas hasta siete días después de la aparición de la enfermedad. Los niños, en especial los más pequeños, pueden ser infecciosos por hasta 10 días.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a fines de abril de 2009, informó de la epidemia de

la nueva influenza A (H1N1), en pocas semanas se extendió a países de América y a otros continentes. El 11 de junio, se elevó el nivel de alerta de pandemia de gripe de fase 5 a 6.

Situación en el mundo

Según la OMS, al 26 de junio de 2009, en el mundo, se notificaron 59 814 casos confirmados de infección por el virus de la nueva influenza A H1N1 en 112 países y 263 fallecidos.

Los casos confirmados y fallecidos por influenza A (H1N1) según su magnitud, se ha distribuido en los diez países de Sudamérica que reportaron y el grupo de los 102 países restantes (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de influenza A H1N1 de casos confirmados y muertos por países, excepto Sudamérica, 2009.

Relación de países excepto Sudamérica	N.º de casos acumulados	N.º de muertos
Estados Unidos	21449	87
México	8279	116
Canadá	6732	19
Reino Unido	3597	1
Australia	3280	3
China	1089	0
Japón	1049	0
18 países (774 a 102 casos)	4528	7
29 países (73 a 10 casos)	907	0
48 países (<10 casos)	170	0
102 países sin Sudamérica (Rango: 21449 a 1049 casos)	51080	233

Tabla 2. Distribución de influenza A H1N1 de casos confirmados y muertos por países de Sudamérica 2009.

Países de Sudamérica	N.º casos acumulados	N.º de muertos
Chile	5186	7
Argentina	1391	21
Brasil	399	0
Perú	252	0
Uruguay	195	0
Venezuela	153	0
Ecuador	125	0
Paraguay	79	0
Colombia	72	2
Bolivia	47	0
10 países de Sudamérica (Rango: 5186 a 47 casos)	7899	30

¹ Centro Nacional de Salud Pública/INS.

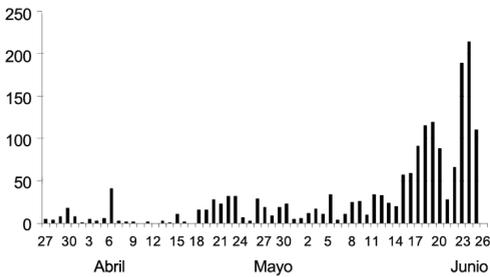


Figura 1. Muestras de casos sospechosos de influenza A H1N1, según fecha de recepción en INS. Fuente: fichas clínico epidemiológicas

Situación en el Perú

Del 24 de abril a la fecha, el Instituto Nacional de Salud (INS) estableció los procedimientos para la adecuada recepción y transporte de

muestras por la Red Nacional de Laboratorios de Referencia. La Figura 1 muestra la recepción diaria de las 1790 muestras para diagnóstico confirmatorio del nuevo virus A H1N1.

Consideraciones clínicas

Diagnósticos de virus estacionales.

Las 204 muestras remitidas por las DISA o DIRESA, se procesaron con la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y resultaron 165 muestras positivas para otros virus respiratorios estacionales. En el cuadro siguiente se muestra los virus respiratorios estacionales identificados por IFI. Correspondió principalmente: influenza A (72 casos), parainfluenza 2 (61 casos), VRS (20 casos) y parainfluenza 3 (13 casos).

Tabla 3. Síntomas de los casos de influenza A H1N1 frente a las infecciones por virus estacionales

DISA/DIRESA/ DEPENDENCIA	Adenovirus	Influenza		Parainfluenza			Virus sincitial respiratorio	Total
		A	B	1	2	3		
Callao I		7	1		10	2	2	22
Lima V (Ciudad)	1	32	2		22	7	9	73
Lima IV (Este)		10		1	6	1	1	19
Lima II (Sur)		5			2	1	3	11
Huánuco	1	5				1	1	8
Cajamarca		1						1
Cusco		2			1			3
Loreto					1			1
Junín		1			1			2
Piura		1						1
Tumbes			1					1
Arequipa	1	4			10		3	18
ESSALUD	1	2			3	1	1	8
Privado					3			3
INS					1			1
Total	4	72	4	1	61	13	20	175

Fuente: Sistema del NETLAB del Instituto Nacional de Salud

De las 1790 muestras recibidas por las DISA y DIRESA para diagnóstico de la nueva influenza A H1N1, 366 resultaron positivos al **RT-PCR-TR** y 818 negativos, la diferencia está aún pendiente de resultado. El 82,7% de muestras es del departamento de Lima.

Tabla 4. Resultado de RT-PCR-TR según dependencia de procedencia al 26 junio 2009

DISA/DIRESA/ DEPENDENCIA	RT-PCR-TR	
	Negativos	Positivos
Ancash	0	1
Andahuaylas	1	0
Arequipa	89	8
Ayacucho	2	0
Cajamarca	1	0
Callao I	126	34
Cusco	51	3
Huánuco	16	18
Ica	1	2
Junín	33	4
La Libertad	3	0
Lambayeque	1	0
Lima II (Sur)	70	47
Lima III (Norte)	4	0
Lima IV (Este)	90	56
Lima V (Ciudad)	239	165
Loreto	4	0
Madre de Dios	0	0
Pasco	0	1
Piura	7	0
Puno	5	0
San Martín	4	0
Tacna	1	0
Tumbes	0	0
EsSalud	24	7
INS	21	5
Internacional	4	8
Militar	2	1
Privado	12	0
Otros	7	6
Total	818	366

Fuente: Sistema del NETLAB del Instituto Nacional de Salud

Consideraciones en diagnóstico confirmatorio: prueba RT – PCR en tiempo real

Las pruebas de diagnóstico de virus respiratorios incluyen el sistema de diagnóstico molecular basado en la detección de regiones genéticas específicas del virus de influenza A H1N1 mediante la técnica de transcripción reversa (RT-PCR) en tiempo real. Ante esta epidemia, el Instituto Nacional de Salud se comunicó con el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a fin de disponer de los reactivos específicos para el diagnóstico confirmatorio, puesto que es un virus que ha mutado genéticamente y ningún laboratorio en el mundo disponía de una prueba para detectarlo.

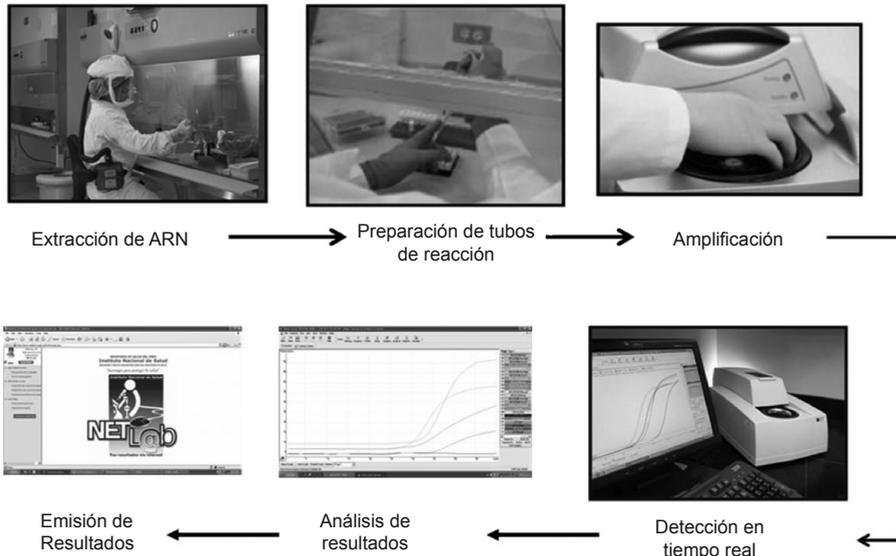
Sensibilidad de la técnica

La sensibilidad de la técnica del PCR (de la siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*) convencional es muy alta (90 a 95%), sin embargo, presenta algunos inconvenientes por ser una técnica cualitativa, y podría haber una alta probabilidad de obtener falsos positivos por contaminación. Para resolver este último problema, se ha de optimizar la secuencia de los cebadores, así como la temperatura precisa para que estos se unan al ADN en la localización correcta y realizar una adecuada manipulación de los reactivos. Por otra parte, para solventar el problema de la cuantificación se han generado unas variaciones sobre el esquema inicial de la PCR, dando lugar a lo que se conoce como PCR cuantitativa o PCR en tiempo real.

Fundamento de la prueba

El fundamento de la PCR cuantitativa es detectar en tiempo real la amplificación de una región específica del genoma del virus. Para llevar a cabo esta detección existen varios métodos, pero casi todos basados en la utilización de otro fragmento de ADN (sonda) complementario a una parte intermedia del

Etapas de las Pruebas de RT-PCR en tiempo Real



ADN que queremos amplificar. Esta sonda lleva adherida una molécula fluorescente y otra molécula que inhibe esta fluorescencia (*quencher*), de tal forma que sólo cuando la sonda es desplazada de su sitio por acción de la ADN polimerasa la molécula fluorescente se libera de la acción del *quencher* y emite fluorescencia al ser iluminada con un láser. La cuantificación de la fluorescencia emitida durante cada ciclo de la PCR será proporcional a la cantidad de ADN que se está amplificando. En general, para que sea válida esta técnica requiere realizar en paralelo una curva patrón en las mismas condiciones para conocer la cantidad total de ADN que se está amplificando.

Consideraciones terapéuticas: manejo de los casos

Medidas generales para el control de la transmisión viral. Los pacientes con sospecha o confirmación de nueva influenza A (H1N1) deben adoptar las siguientes medidas:

- Quedarse en casa durante todo el periodo de infecciosidad, considerar desde el inicio de los síntomas 7 días (adultos) y 10 días (niños);
- En lo posible permanecer aislado en una habitación con ventilación adecuada;
- En caso se requiera salir del domicilio se deberá usar mascarilla para cubrir la nariz y la boca;
- Cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar usando pañuelo desechable o papel higiénico, los cuales luego deben ser eliminados en un tacho;
- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón líquido, también es útil el uso del alcohol-gel;
- No compartir vasos o cubiertos;
- Evitar contacto con personas con factores de riesgo.

Tratamiento. El tratamiento de los casos leves consiste en reposo, consumos de abundantes líquidos, antipiréticos y analgésicos (no debe usarse ácido acetilsalicílico)

El tratamiento antiviral sólo está recomendado para:

- Pacientes hospitalizados con sospecha o confirmados de nueva influenza A (H1N1);
- Pacientes en riesgo de complicaciones por influenza:
 - Niños menores de 5 años y adultos mayores de 65 años.
 - Personas con las siguientes condiciones:
 - Enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas hematólogicas, neurológicas, neuromusculares o trastornos metabólicos (incluyendo diabetes mellitus).
 - Inmunosupresión (incluye aquellas causadas por medicación o infección por VIH).
 - Gestantes.
 - Personas menores de 19 años que están recibiendo terapia con aspirina por periodo prolongado.
 - Residentes de asilos u albergues.

El nuevo virus influenza A H1N1 aún es sensible a los antivirales del tipo inhibidores de la neuraminidasa, los cuales se indican en las siguientes dosis:

La quimioprofilaxis postexposición sólo está indicada en personas con alto riesgo para complicaciones por influenza o personal de salud que estuvo en contacto con caso confirmado o sospechoso de influenza A H1N1 durante el periodo de infecciosidad, sin la debida protección personal. La profilaxis preexposición debe ser evaluada por el personal médico.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention [página en internet]. Atlanta: Interim Guidance for Novel H1N1 Flu (Swine Flu): Taking Care of a Sick Person in Your Home [actualizado 05 Ago 2009]. CDC; [Aproximadamente 9 pantallas]. Disponible en: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance_homecare.htm
2. Centers for Disease Control and Prevention [página en internet]. Atlanta: Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza A (H1N1) virus infection and their close contacts [actualizado 06 May 2009]. CDC; [Aproximadamente 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>

Tabla 5. Dosis recomendadas de inhibidores de neuroaminidasa

		Oseltamivir	Zanamivir
Grupo etáreo		Dosis	
	Adultos	75 mg cada 12 horas x 5 días	
Niños mayores de 1 año	Menos de 15 kg	30 mg cada 12 horas x 5 días	En mayores de 7 años administrar 2 inhalaciones de 5 mg (total de 10 mg) cada 12 horas
	De 15 a 23 kg	45 mg cada 12 horas x 5 días	
	De 23 a 40 kg	60 mg cada 12 horas 5 días	
	Más de 40 kg	75 mg cada 12 horas x 5 días	
Niños menores de 1 año	< 3 meses	12 mg cada 12 horas x 5 días	
	3 a 5 meses	20 mg cada 12 horas x 5 días	
	6 a 11 meses	25 mg cada 12 horas x 5 días	

3. Ministerio de Salud del Perú. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Influenza por Virus A H1N1 [en internet]. Lima: MINSA; 2009 [citado 25 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.seit-h2m.org.pe/pdf/Guia.pdf>

BAJA SENSIBILIDAD DE LA PRUEBA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA NUEVA INFLUENZA A H1N1

Dr. César Cabezas Sánchez¹

Introducción

La pandemia actual declarada por la Organización Mundial de la Salud, es causada por un nuevo virus de influenza, la A H1N1 (NIA-H 1N1), este virus es el producto de la recombinación del genoma de los virus de influenza porcina, aviar y humana. El primer caso en el Perú se confirmó el 14 de mayo de 2009. Las pruebas comercialmente disponibles no están diseñadas para la detección de la NIA-H1N1, por lo que es necesario conocer la sensibilidad de las pruebas disponibles para el diagnóstico de influenza A en nuestro medio.

Objetivo

Evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) comparándola con la prueba de RT-PCR en tiempo real diseñada por el CDC.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, se evaluaron todas las muestras de pacientes con sospecha clínica de la NIA-H1N1 obtenidas por hisopado nasal y faringeo durante el mes de junio

de 2009 en el Laboratorio de Influenza y Biología Molecular del Instituto Nacional de Salud.

Se realizaron paralelamente, dos pruebas para la detección de la infección por la NIA-H1N1 en forma ciega, inmunofluorescencia indirecta y la prueba de RT-PCR en tiempo real estandarizada por el CDC (USA), y reconocida por la OMS. Se evaluó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo con el paquete estadístico EPIDAT v.3.1.

Resultados

Se evaluó 1478 muestras, de ellas 677 (45,5%) fueron positivas por el RT-PCR en tiempo real y sólo 198 (13,3%) por IFI. De las 1290 muestras que fueron negativas por IFI, 495 (38,4%) fueron positivas por RT-PCR en tiempo real. Tomando como *gold standard* el RT-PCR en tiempo real, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la prueba de IFI se puede mostrar en la Tabla 1.

TABLA 1. Resultados de la evaluación de validez de la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Indicador	%	IC 95%
Sensibilidad	26,9	(23,6 - 30,4)
Especificidad	98,0	(96,7 - 98,8)
VPP	91,9	(87,2 - 95,3)
VPN	61,3	(58,6 - 64,0)

Conclusión

La sensibilidad de la IFI frente al RT-PCR en tiempo real es baja para el diagnóstico de la nueva influenza A H1N1, por lo que el alto porcentaje de falsos negativos (73,1%) limita su aplicación tanto para la vigilancia, como para el diagnóstico individual de esta nueva infección.

¹ Subjefe del Instituto Nacional de Salud.