



Influenza A (H1N1) (influenza porcina)

Abordaje y Tratamiento

Prof. Dr. Antonio Arbo
Investigación y Docencia

Síntomas y signos sospechosos de influenza

- Fiebre mayor de 38 grados
- Tos
- Cefalea y/o dolor muscular y/o de articulaciones
- Escurrimiento nasal
- Ardor y dolor en la garganta
- Malestar general
- Puede presentarse diarrea

Definiciones operativas

Hasta que se demuestre circulación viral autóctona del virus H1N1

Casos en monitoreo (de vigilancia)

- Deben vigilarse durante 10 días:
 - Personas procedentes de países afectados (EEUU y México) y que presenten algún síntoma respiratorio pudiendo haber o no fiebre

Personas procedentes de países no afectados y que presenten síntomas compatibles con caso sospechoso.

Caso sospechoso

- Enfermedad respiratoria febril aguda ($>38^{\circ}\text{C}$) con el espectro de enfermedades de tipo influenza a neumonía en:
 - o Persona que viajó a o reside en un área donde hay casos confirmados de la infección del virus de la influenza A (H1N1)

Persona que era un contacto cercano a un caso confirmado de la infección del virus de influenza A (H1N1) durante el período infeccioso del caso

- Enfermedad respiratoria febril aguda ($>38^{\circ}\text{C}$) con el espectro de enfermedades de tipo influenza a neumonía
 - o Enfermedad Tipo Influenza (ETI):
 - o Aparición súbita de fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ y tos o dolor de garganta y ausencia de otras causas
- Infección respiratoria aguda grave (IRAG):
 - o Aparición súbita de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ y tos o dolor de garganta, con disnea o dificultad respiratoria y necesidad de hospitalización



Caso probable

- Individuo con una prueba de influenza positiva tipo A, pero que no es subtipificable por reactivos usados para detectar infección por virus de la influenza estacional
- Individuo con una enfermedad clínicamente compatible con influenza o quién falleció de una enfermedad respiratoria aguda inexplicada que se considera vinculada “epidemiológicamente” a un caso probable o confirmado

Caso confirmado

- Individuo con influenza A (H1N1) confirmada por laboratorio por una o más de las siguientes pruebas:
 - PCR en tiempo real
 - Cultivo de virus
 - Incremento cuádruple en los títulos de anticuerpos neutralizantes específicos del virus de la influenza A (H1N1)

Factores desencadenantes/señales para la investigación de posibles casos

- Conglomerados de casos de ETI inexplicada o infección respiratoria aguda grave
- Enfermedad respiratoria grave inexplicada que ocurre en uno o más trabajadores de salud quienes prestan atención para pacientes con enfermedad respiratoria
- Cambios en la epidemiología de la mortalidad asociada con la aparición de ETI o infección respiratoria aguda grave, un aumento de las defunciones observadas por enfermedad respiratoria o un aumento de la aparición de enfermedades respiratorias graves en adultos o adolescentes anteriormente sanos.

Definiciones

- **Contacto cercano:** persona que entra en contacto por lo menos a 2 metros o menos de una persona enferma que es un caso confirmado o sospechado de la infección del virus de la influenza A (H1N1) durante el período infeccioso del caso

Las preguntas claves en la evaluación de un caso probable de influenza

- A) tiene cuadro compatible con influenza?
- B) Tiene algún factor de riesgo para complicaciones?
- C) tiene signos de alarma?
- D) Está en insuficiencia respiratoria o tiene trastorno del sensorio o inestabilidad hemodinámica?

Escenario 1

- A) Tiene cuadro compatible con influenza? SI
- B) tiene algún factor de riesgo? NO
- C) Tiene signos de alarma? NO
- D) Tiene insuficiencia respiratoria o trastorno del sensorio o inestabilidad hemodinámica? NO

**Grupo A – El paciente puede ser enviado a su hogar en aislamiento estricto****Tratamiento de pacientes con Sospecha de Influenza-Grupo A**

- Manejo ambulatorio en el hogar
- Aislamiento estricto
- Educación a los responsables acerca de los síntomas de alarma
- Fiebre: Paracetamol 15 mg/kg o Ibuprofeno 5-10 mg/kg cada 6 a 8 hs
- Asegurar hidratación adecuada
- Los lactantes deben continuar con leche materna
- No usar salicilatos en menores de 18 años
- **Control médico si la fiebre persiste mas de 48h**
- Explicar a los padres o responsables lo siguiente: Si el paciente presenta dificultad para respirar, dolor de pecho, esputo con sangre, dificultad para alimentarse, confusión o somnolencia ***“debe regresar urgentemente al centro asistencial aunque no hayan pasado las 24 horas para su control”***

Escenario 2

- A) Tiene cuadro compatible con influenza? SI
B) tiene algún factor de riesgo? SI
C) Tiene signos de alarma? NO
D) Tiene insuficiencia respiratoria o trastorno del sensorio o inestabilidad hemodinámica?
NO

Grupo B – El paciente debe ser hospitalizado en el hospital distrital en aislamiento estricto o puede ser enviado a su domicilio con control médico domiciliario diario**Factores de riesgo para complicaciones en influenza**

- Edad > 60 años o < 5 años
- Enfermedad crónica o debilitante
- Cardiopatías
- Enfermedad respiratoria crónica
- Diabetes mellitus
- Cáncer
- Desnutrición
- Condiciones con depresión inmunológica
- Embarazo
- Circunstancias sociales tales como vivir sólo, o muy distante de la unidad de salud sin medio de transporte confiable



Tratamiento de pacientes con sospecha de Influenza-Grupo B

- Presencia de uno o más factores de riesgo de complicaciones
- **Condiciones de hospitalización:** en sala general, en aislamiento estándar
- **Laboratorio:** Hemograma, plaquetas, glicemia, urea, creatinina, GOT, GPT
- Rx de Tórax en caso de tos persistente
- Líquidos vía oral (VO) (supervisado)
- Si no tolera la vía oral o bebe poco líquido, hidratar por vía IV a dosis de mantenimiento, excepto si está deshidratado
- Fiebre: Paracetamol 15 mg/kg o Ibuprofeno 5-10 mg/kg cada 6 a 8 hs
- Oseltamivir vía oral (dosis: Ver anexo) si tiene menos de 48 hs de fiebre por 5 días
- Re-evaluar diaria de la evolución clínica
- Sí durante la re-evaluación se detectan signos de alarma pasa a Grupo C

Escenario 3

- A) Tiene cuadro compatible con influenza? SI
- B) tiene algún factor de riesgo? SI o No
- C) Tiene signos de alarma? SI
- D) Tiene insuficiencia respiratoria o trastorno del sensorio o inestabilidad hemodinámica?
SI

**Grupo C – El paciente debe ser hospitalizado en el en hospital regional
o de referencia en aislamiento estricto**

Signos de alarma en influenza

- Dificultad para respirar
- Dolor de Pecho
- Esputo con sangre
- Dificultad para alimentarse
- Confusión o somnolencia
- Crepitantes en la auscultación pulmonar
- Rx de Torax con infiltrados pulmonares

Tratamiento de pacientes con sospecha de influenza-Grupo C

- **Nivel de atención:** En sala general, en aislamiento estandar
- **Condiciones de hospitalización:** Aislar individualmente al paciente; cuando esto no sea posible, reunir a varios pacientes, con el mismo diagnóstico, en la misma sala.
- **Laboratorio**
 - Hemograma, plaquetas, glicemia, urea, creatinina, GOT, GPT, Electrolitos, Proteína C reactiva
 - Gasometría arterial o saturación de O₂
 - Rx de tórax
 - Valorar ecocardiografía (en pacientes con cardiopatía previa)



- Hidratación de mantenimiento
- O₂ si la saturación de O₂ es de 95 o menos:
 - En bigotera si se requiere 2 litros/min de oxígeno o menos
 - En mascarilla si se requiere >2 litros/min de oxígeno
- Iniciar Oseltamivir vía oral (dosis: Ver anexo) si tiene menos de 48 hs de fiebre, por 5 días
- **En caso de sibilancias:** salbutamol en aerocámara
- En caso de Fiebre: Paracetamol 15 mg/kg (hasta 500 mg) o Ibuprofeno 5-10 mg/kg (hasta 400 mg) cada 6 a 8 hs
- Si hay sospecha de neumonía bacteriana, iniciar antibiótico (ver anexo)
- Monitoreo de la función respiratoria

Escenario 4

- A) Tiene cuadro compatible con influenza? SI
- B) tiene algún factor de riesgo? SI o No
- C) Tiene signos de alarma? SI
- D) Tiene insuficiencia respiratoria o trastorno del sensorio o inestabilidad hemodinámica? SI

Grupo D – El paciente debe ser hospitalizado en hospital de referencia que disponga Unidad de Cuidados Intensivos en aislamiento estricto

Tratamiento de pacientes con sospecha de influenza-Grupo D

Grupo D: Se incluyen pacientes con:

- Evidencia clínica de dificultad respiratoria grave:
 - Quejido espiratorio, retracción generalizada, cianosis central, aleteo nasal, cabeceo,
- Incapacidad para alimentarse
- Incapacidad de mantener una Sa O₂ $\geq$ 92%, con aporte de oxígeno de >60%
- PaO₂/FiO₂ $\leq$ 250
- Necesidad clínica de ARM
- Inestabilidad hemodinámica
- Trastorno del sensorio
- Infiltrados pulmonares en más de 2 cuadrantes
- **Nivel de atención:** En Unidad de cuidados intensivos
- **Laboratorio:**
 - Hemograma, PCR, Urea, Creatinina, Glicemia, GOT, GPT, Electrolitos, Crasis sanguínea
 - Gasometría arterial
 - Investigación de rabdomiólisis: CK-Aldolasa-LDH
 - Rx de Torax
 - Ecocardiografía
- Inicie el tratamiento en el primer lugar de atención
- Hospitalizar en UTI en aislamiento estricto



- Monitoreo minuto a minuto
- Hidratación de mantenimiento
- **Si la saturación de O₂ es de 95 o menos:**
 - En bigotera si se requiere 2 litros/min de oxígeno o menos
 - En mascarilla si se requiere >2 litros/min de oxígeno
 - Si no hay mejoría, iniciar ARM (asistencia respiratoria mecánica)
- Iniciar Oseltamivir (dosis, ver Anexo) por vía oral por 5 días
- Si hay infiltrado pulmonar sugerente de complicación bacteriana, iniciar antibiótico (ver anexo)
- Corregir acidosis, hipoglicemia, hipocalcemia
- En caso de choque, expansión con suero fisiológico 20 ml/kg en bolo; repetir tres veces o mas
- Si no hay mejoría, inicie inotrópicos
 - Dopamina 5-10 ug/kg/minuto
 - Dobutamina 5-10 ug/kg/minuto
 - Adrenalina 0.05-2 ug/kg/minuto
- Si persisten los signos de choque valorar:
 - Insuficiencia cardiaca por miocardiopatía
 - Sepsis bacteriana

Criterios de alta

- Ausencia de fiebre por 24 – 48 hr
- Ausencia de distres respiratorio
- Mejoría del estado clínico (bienestar general, apetito, hemodinámica estable, buena diuresis)
- Ausencia de requerimiento de fluidos intravenosos

Medidas de precaución en la atención de pacientes con sospecha de influenza y hospitalizados

- Los pacientes con sospecha o confirmación de casos serán hospitalizados en las salas destinadas (7, 8 y 9 de pediatría, y 17 y 18 de adultos), manteniendo la puerta cerrada; si no es posible, reunir a varios pacientes con el mismo diagnóstico en la misma sala
- La persona enferma deberá lavarse las manos con agua y jabón después de toser y estornudar
- Deberán evitarse las visitas
- No debe saludar con besos ni dando la mano
- No debe compartir alimentos, vasos o cubiertos
- La persona enferma debe usar una máscara quirúrgica cuando se encuentre fuera de la habitación de aislamiento
- Tazas y otros utensilios utilizados por la persona enferma debe lavarse con agua y jabón antes de su uso por otras personas
- Al ingresar a la sala de hospitalización, utilizar las barreras de protección consistentes en: lentes, mascarilla específica N95, guantes y bata
- Lavado de manos con agua y jabón, o gel-alcohol antes y después del contacto con pacientes, superficies posiblemente contaminantes y después del uso de guantes



- Se mantendrá una bata de uso exclusivo en el interior del cuarto en el que se encuentre el paciente
- Evitar visitas y contactos innecesarios
- Utilizar barreras de protección (lentes, mascarilla específica N95, guantes y bata), para la manipulación, transporte y procesamiento de la ropa usada por el paciente
- Limpiar con agua y jabón el área de aislamiento; posteriormente utilizar agua con hipoclorito de sodio al 0.5%
- Evitar al máximo el traslado del paciente a otras áreas del servicio
- En estos casos el paciente deberá usar máscara quirúrgica
- Todas las medidas de precaución y aislamiento se mantendrán durante 7 días después del inicio de la enfermedad o hasta que los síntomas se hayan resuelto

Influenza: Profilaxis I

- Profilaxis pre-exposición: cuando se inicia antes del contacto o exposición a caso de influenza H1N1
- Profilaxis pos-exposición: cuando se inicia después del contacto o exposición a caso de influenza H1N1
- Duración de la profilaxis: hasta 7 días después del último contacto o exposición a caso de influenza H1N1
- Las dosis de antivirales para profilaxis se indican en el anexo

Influenza: Profilaxis II (Trabajadores de la salud)

- Todo el personal de salud (médicos enfermeras, camilleros, técnicos, etc.) que están en contacto directo con pacientes diagnosticados de influenza, deben recibir tratamiento profiláctico con:
 - Oseltamivir a dosis de 75 mg (adultos) cada 24 hs durante 7 días o
 - Zanamivir 10 mg (2 inhalaciones) cada 24 horas durante 7 días
- En caso de contacto de alto riesgo sin protección y contactos cercanos con enfermedades concomitantes, deben recibir profilaxis con:
 - Oseltamivir a dosis de 75 mg (adultos) cada 24 hs durante 10 días o
 - Zanamivir 10 mg (2 inhalaciones) cada 24 horas durante 7 días (en pacientes >7 años)

Influenza: Profilaxis III (población general)

- Convivientes intra-domiciliarios de caso confirmado o sospechoso de influenza H1N1 de origen porcina y que sean de alto riesgo para complicaciones de influenza
- Asistentes de escuela o guarderías que hayan estado en contacto estrecho (cara a cara) de caso confirmado o sospechoso de influenza H1N1 de origen porcina y que sean de alto riesgo para complicaciones de influenza de caso confirmado o sospechoso de influenza H1N1 de origen porcina
- Grupos de alto riesgo para complicaciones de influenza incluye a:
 - Adultos de 65 años o mas
 - Niños menores de 5 años
 - Personas con enfermedades crónicas
 - Personas con deficiencia inmune congénita o adquirida



- Embarazadas

Influenza: Profilaxis IV. Residentes en el país que viajan al extranjero.

- Considerar la utilización de medicación antiviral (Oseltamivir o Zanamivir) para la prevención de la influenza A (H1N1) (gripe porcina) en personas de alto riesgo de influenza grave que viajen a áreas de México y EEUU de alta circulación viral. Incluye a:
 - Adultos de 65 años o más
 - Niños menores de 5 años
 - Personas con enfermedades crónicas
 - Personas con deficiencia inmune congénita o adquirida
 - Embarazadas

Influenza: Toma de muestras

- Tomar las siguientes muestras a todo caso probable en tanto no se indique lo contrario:
- Exudado nasofaríngeo o faríngeo (en todos los casos) con aplicador de rayón o dacrón, con mango de plástico
- Lavado bronquioalveolar
- En caso de fallecimiento, muestra de tejido pulmonar post mortem

Influenza: Toma de muestras I

- Ante la actual aparición de brotes en varios países, de una cepa inusual de Influenza A (H1N1) (Influenza porcina), se tomarán muestras a todos los casos compatibles con la siguiente definición operativa:
- Caso Sospechoso de Influenza A (H1N1)
 - Persona con enfermedad respiratoria aguda que fue un contacto cercano de un caso confirmado de infección por el virus de la influenza A (H1N1) (porcino) durante el periodo infeccioso del caso o
 - Una persona con una enfermedad respiratoria aguda que viajó o reside en un área en donde se han presentado casos confirmados de infecciones por el virus de la influenza porcina A (H1N1)

Influenza: Toma de muestras II

- Para el diagnóstico laboratorio de influenza A (H1N1) (porcino) se deben coleccionar tres tipos de especímenes clínicos: secreciones respiratorias para la detección viral y sangre para los estudios serológicos
- PARA DETECCIÓN VIRAL (PCR o aislamiento viral)
- Debe ser recolectado dentro de los primeros 3 días del inicio de los síntomas.
- Se deben tomar dos pares de muestras de Hisopado nasal e Hisopado faríngeo y una tercera muestra de hisopado nasal, con aplicador de rayón o dacrón, con mango de plástico



- **Tubo N° 1:** Medio de transporte viral (primer par); que será almacenada en condiciones seguras en el L.C.S.P., a una temperatura de -70°C o menos, hasta su envío al Centro de Referencia
- **Tubo N° 2:** Buffer de lisis (segundo par), de la que podrá realizarse la extracción del genoma viral y su tipificación por técnicas moleculares (RT-PCR) en el L.C.S.P.
- **Tubo N°3:** Hisopado nasal para test rápido en el consultorio

Influenza: Toma de muestras III

PARA PRUEBAS SEROLÓGICAS

- Se deberán recolectar dos muestras de suero en diferentes momentos (3-5 ml de sangre):
 - en fase aguda tomada lo antes posible (no después de los 7 días de evolución); y otra
 - en fase de convalecencia después de 14 días de evolución.
- Si el paciente presenta un cuadro grave que pudiera desencadenar en la muerte, deberá tomarse la segunda muestra *ante-mortem*.

CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS CLÍNICAS

- Desinfectar el exterior de los tubos con hipoclorito de Sodio al 1% inmediatamente después de extraer los especímenes clínicos.
- Colocar los tubos en bolsas de plástico y luego en un contenedor hermético.
- Mantener refrigerado el contenedor cerrado herméticamente hasta el momento de ser remitido al Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP)
- Las muestras se remitirán refrigeradas y empaquetadas en triple embalaje acompañadas de la ficha de notificación epidemiológica debidamente llenadas

Anexos

Tratamiento antiviral de casos de influenza: dosis de Oseltamivir

Adultos	Oseltamivir	Vía oral	75 mg cada 12 hs	5 días
Niños				
< 3 meses	Oseltamivir	Vía oral	12 mg cada 12 hs	5 días
3-5 meses	Oseltamivir	Vía oral	20 mg cada 12 hs	5 días
6-11 meses	Oseltamivir	Vía oral	25 mg cada 12 hs	5 días
>1 año y <3 años o <15 kg	Oseltamivir	Vía oral	30 mg cada 12 hs	5 días
>3 años y <7 años o de 15-23 kg	Oseltamivir	Vía oral	45 mg cada 12 hs	5 días
>7 años y 10 años o de 24-40 kgs	Oseltamivir	Vía oral	60 mg cada 12 hs	5 días
>10 años o >40 kg	Oseltamivir	Vía oral	75 mg cada 12 hs	5 días

Dosis de Oseltamivir en profilaxis de influenza

Adultos	Oseltamivir	Vía oral	75 mg cada 24 hs	10 días
Niños				
< 3 meses	Oseltamivir	Vía oral	12 mg cada 24 hs	10 días
3-5 meses	Oseltamivir	Vía oral	20 mg cada 24 hs	10 días



6-11 meses	Oseltamivir	Vía oral	25 mg cada 24 hs	10 días
>1 año y <3 años o <15 kg	Oseltamivir	Vía oral	30 mg cada 24 hs	10 días
>3 años y <7 años o de 15-23 kg	Oseltamivir	Vía oral	45 mg cada 24 hs	10 días
>7 años y 10 años o de 24-40 kgs	Oseltamivir	Vía oral	60 mg cada 24 hs	10 días
>10 años o >40 kg	Oseltamivir	Vía oral	75 mg cada 24 hs	10 días

Tratamiento. Cálculo de líquidos de mantenimiento

Peso en Kg.	Volumen de mantenimiento
<10	100 ml/kg/día
10 – 20	1000 + 50 ml/kg/día x (kg arriba de 10)
>20	1500 + 20 ml/kg/día x (kg arriba de 20)

Tratamiento. Volumen de líquidos a administrar

Ej.: Si un paciente pesa 55 kg, el volumen de mantenimiento es:
 $1500 + [20 \times (55 - 20)]$
 $1500 + 20 \times 35$
 $1500 + 700$
= 2200 ml

Tratamiento. Composición de electrolitos del líquido de mantenimiento

- Por cada 1000 cc de dextrosa al 5% agregar:
 - o Cloruro de Sodio 3 M 14 cc (42 meq/L de Sodio)
 - o Cloruro de Potasio 3M 7 cc (21 meq/L de Potasio)

Antibioticoterapia inicial en caso de sospecha de neumonía bacteriana sobre-agregada

Neumonía intersticio alveolar o lobar no complicada (paciente no tóxico)	Amoxicilina/inhibidor de β -lactamasa Alternativa: Cefalosporina 3G (cefotaxima o ceftriaxona)
Neumonía lobar o multilobar o complicada con derrame pleural (aspecto tóxico pero sin criterios de ingreso a UCI)	Amoxicilina/inhibidor de betalactamasa Alternativa: Cefalosporina 3G (cefotaxima o ceftriaxona) asociada a oxacilina o clindamicina
Neumonía lobar o multilobar o complicada con derrame pleural (aspecto tóxico con criterios de ingreso a UCI)	Cefalosporina 3G (cefotaxima o ceftriaxona) asociada a oxacilina. Si se sospecha etiología por <i>S. aureus</i> meticilino-resistente, substituir oxacilina por vancomicina



Manejo de caso sospechoso de influenza

Esta con
insuficiencia
respiratoria?

- Evidencia clínica de dificultad respiratoria grave: Quejido espiratorio, retracción generalizada, cianosis central, aleteo nasal, cabeceo, incapacidad para alimentarse
- Incapacidad de mantener $SpO_2 \geq 92\%$, con aporte de oxígeno de $> 60\%$
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Necesidad clínica de ARM
- Inestabilidad hemodinámica
- Trastorno del sensorio
- Infiltrados pulmonares en mas de 2 cuadrantes

Tiene algún signo
de alarma?

Signos de alarma*

- Dificultad para respirar
- Dolor de Pecho
- Espujo con sangre
- Dificultad para alimentarse
- Confusión o somnolencia
- Rx de Torax con infiltrados

Pertenece a
algún grupo
de riesgo?

Grupos de riesgo

Edad > 60 años o < 2 años
Enfermedad crónica o debilitante
Cardiopatías
Enfermedad respiratoria crónica
Diabetes mellitus; Cáncer
Desnutrición
Condiciones con depresión inmunológica
Embarazo
Circunstancias sociales (vive sólo, o muy distante de la unidad de salud)

Sospecha
de influenza
Luce bien

Grupo A

- Manejo ambulatorio
- Aislamiento domiciliario estricto
- Instruir a pacientes o responsables para vigilar signos de alarma
- Consultar urgentemente si uno o más de estos aparecen
- Control medico si persiste la fiebre > 48 hs

Grupo D
Hospitalizar en
UTI

Signos de
insuficiencia
respiratoria?

Grupo C

Internar en hospital
regional o de referencia
en aislamiento

Signos de
alarma

Grupo B

Internar en hospital
distrital o control diario
en domicilio