

PRIMERA PARTE: NEUMONIA AGUDA DE LA COMUNIDAD

Definición

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección aguda del parénquima pulmonar presente en el momento de la consulta o que se desarrolla dentro de las primeras 48 h de una internación. La NAC es la infección pulmonar que ocurre en un paciente que no estuvo internado, ni está relacionada con los cuidados de la salud. Se la define como una de las causas más frecuentes de mortalidad asociada con enfermedades infecciosas. Debe sospecharse frente a la aparición de fiebre, tos, infiltrado pulmonar nuevo o progresión de imágenes previas.

Epidemiología

Las infecciones respiratorias son, probablemente, una de las situaciones que llevan con más frecuencia al uso inadecuado de antibióticos. Por este motivo, es muy importante el reconocimiento certero de la NAC, una infección que requiere terapia antimicrobiana, de otras infecciones respiratorias de origen viral.

En la Argentina, la NAC es la sexta causa de muerte en general y la quinta en los mayores de 60 años. Las estadísticas de otros países muestran una incidencia global de 10 a 15 casos cada mil habitantes al año, con mayor incidencia en invierno. La mortalidad general en promedio es del 4%; en pacientes ambulatorios es menor a 1%, en los ancianos es del 18%. En los pacientes provenientes de geriátricos alcanza el 30% y en los internados en la unidad de cuidados intensivos (UTI) llega al 37%. La NAC afecta más frecuentemente a los pacientes mayores de 65 años y a los menores de 5 años.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas y signos habituales son fiebre o hipotermia, escalofríos, sudoración, tos nueva (con o sin expectoración), cambios en el color o en el volumen de las secreciones respiratorias en los pacientes con tos crónica, dolor torácico, disnea y síntomas acompañantes como mialgias, cefaleas, dolor abdominal, anorexia o fatiga.

Los hallazgos en la semiología pulmonar incluyen rales, broncoespasmo, disminución del murmullo vesicular, matidez percutoria, soplo tubario o pleurítico, entre otros. Clásicamente se agrupa a las neumonías como típicas y atípicas, sobre la base de los síntomas y características radiológicas. Esta diferenciación se puede apreciar con mayor claridad en los adultos jóvenes sin comorbilidades, pero se pierde en los pacientes con enfermedades preexistentes y en las personas mayores. Dado que en ambas existe superposición de síntomas, sólo es útil como orientación diagnóstica (tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos Predominantes en Neumonías Típicas y Atípicas

| | | |
|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| Copia N°: | Representante de la Dirección: | Fecha: |
| | <u>Revisó</u> | <u>Aprobó</u> |
| <u>Nombre</u> | Dr. Leonardo Gilardi | Dra. Inés Morend |
| <u>Firma</u> | | |
| <u>Fecha</u> | 25/04 | 10/05 |

| Tabla 1. Hallazgos predominantes en neumonías típicas y atípicas | | |
|--|---|---|
| Tipo | Cuadro clínico | Radiología |
| <i>Típica</i> | Comienzo brusco Puntada de costado Fiebre alta Tos productiva con esputo purulento Síndrome de consolidación | Patrón segmentario o lobar Derrame pleural unilateral |
| <i>Atípica</i> | Comienzo subagudo Manifestaciones respiratorias altas y extrapulmonares Fiebre moderada Tos seca no productiva Falta de respuesta a beta lactámicos Falta de síndrome de consolidación | Compromiso predominantemente intersticial (disociación clínico-radiológica) Infrecuente la condensación y el derrame pleural |

Etiología

El principal agente causal de NAC es el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*). Le siguen *Haemophilus influenzae* y, en menor grado, *Moraxella catarrhalis* y los agentes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*). Los bacilos gramnegativos, *S.aureus*, otros estreptococos, virus respiratorios y *C. psittaci* son causas menos frecuentes, aunque su incidencia está influida por factores epidemiológicos, como el tipo de huésped o la aparición de brotes del virus sincicial respiratorio o psitacosis (tabla 2).

Tabla 2. Relación entre Condiciones Particulares y Agentes Etiológicos

| Riesgo epidemiológico | Patógeno relacionado |
|--|--|
| Alcoholismo | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobios de la vía aérea superior, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| EPOC , pacientes fumadores | <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>C. pneumoniae</i> |
| Niños de hasta 2 años o sujetos mayores de 65 años con ATB en los 3 meses previos, alcoholismo, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, comunidades cerradas, cuidadores de niños | <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina |
| Exposición a aves | <i>C. psittaci</i> |

| | |
|---|--|
| Exposición a conejos | <i>Francisella tularensis</i> |
| Exposición a animales de granja , especialmente a cabras parturientas | <i>Coxiella burnetti</i> (fiebre Q) |
| Viajes a regiones endémicas reconocidas | <i>Hantavirus</i> |
| Viajes al Sudeste asiático | <i>Burkholderia pseudomallei</i> , influenza aviar, SARS |
| Tos persistente por más de 12 semanas con vómitos inducidos por la tos | <i>Bordetella pertussis</i> |
| Patología estructural pulmonar | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> |
| Obstrucción bronquial | Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> |
| Estadía en hoteles y viajes en cruceros en las 2 semanas previas al inicio de la infección respiratoria | <i>Legionella species</i> |
| Mal estado odontológico | Anaerobios |
| Drogadicción intravenosa | <i>S. aureus</i> , anaerobios, tuberculosis |
| Infección por VIH | Neumococo, <i>H. influenzae</i> , tuberculosis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> |
| Brote de influenza | Neumonía viral, neumococo, <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> |
| Aspiración masiva | Anaerobios, neumonitis química |
| Bronquiectasias, fibrosis química | <i>P. aeruginosa</i> |

| | |
|--|---|
| Alcoholismo | Bloqueo de la respuesta del factor de necrosis tumoral a las endotoxinas Disminución del reclutamiento de neutrófilos Reducción del reflejo de la tos y la deglución |
| Infección viral previa | Denudación del epitelio ciliar Aumento de la adhesividad bacteriana |
| Drogas | La eritromicina, la teofilina y la aspirina reducen <i>in vitro</i> la respuesta inflamatoria local |
| Hipoxemia, acidosis metabólica, edema pulmonar | Reducen la respuesta inflamatoria local Alteran la síntesis de citoquinas y quimioquinas |
| Infección por VIH | Reducción de la actividad de células presentadoras de antígenos Reducción de la actividad fagocítica local Degeneración de folículos linfoides Depleción linfoidea |
| Desnutrición Inmunocompromiso | Alteración de mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad |
| Instrumentación respiratoria | Reducción significativa de la función del epitelio ciliar Aumento de la colonización del epitelio escamoso |

Diagnóstico

La neumonía debe sospecharse en todo paciente con síntomas respiratorios bajos de aparición reciente, tos, expectoración, dolor torácico y disnea, especialmente si los síntomas se acompañan de fiebre o hipotermia, escalofríos, alteración del murmullo vesicular y rales. Como diagnóstico diferencial se plantean otras etiologías no infecciosas: insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica, cáncer de pulmón.

Estudios Complementarios ante la Sospecha de Neumonía

Radiografía de tórax (siempre se solicita frente y perfil)

- Siempre se solicita frente y perfil

- El examen físico para detectar rales no posee ni la sensibilidad ni la especificidad suficiente para asegurar el diagnóstico de NAC. Menos del 40% de los médicos puede ser capaz de diagnosticar una neumonía basándose en el examen físico.
- Se recuerda que existen falsos negativos: pacientes deshidratados, neutropénicos, reciente inicio de los síntomas.

Estudios de Laboratorio

- Se puede prescindir de las pruebas generales de laboratorio en pacientes con NAC de menos de 50 años que **no tengan**:
 - Enfermedad neoplásica
 - Enfermedad cerebro vascular
 - Enfermedad hepática o renal
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Diabetes
- Y que **no** presenten ninguno de estos síntomas:
 - Estado mental alterado
 - Frecuencia cardiaca > 125/min ó respiratoria > 30/min
 - Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg
 - Temperatura axilar < 35°C ó > 40°C
- De otro modo, se debería solicitar:
 - Hemograma: útil para evaluar pronóstico y detectar condiciones asociadas (neutropenia).
 - Función renal
 - Ionograma
 - Función hepática
 - Glucemia
 - Saturación de O₂

Los fundamentos para realizar pruebas de laboratorio son al menos dos:

- La primera es que algunos resultados, junto con los hallazgos clínicos y radiográficos, serán necesarios para valorar la gravedad de la enfermedad, decidir el sitio de atención, la terapia antimicrobiana inicial y estimar el pronóstico.
- La segunda está sustentada por la sugerencia que ciertos hallazgos de laboratorio son factores predictivos de mala evolución en los pacientes con NAC. Por ejemplo, valores de glucemia > 250 mg/dl, sodio < 130 mmol/l, nitrógeno en urea en sangre > 30 mg/dl (equivalente a uremia > 65 mg/dl) y pH arterial < 7.35 deberían ser considerados como marcadores independientes para el incremento de la mortalidad en estos pacientes.

Estudios Microbiológicos

- Espuito:
 - debe proceder de una tos profunda y contener < 10 células epiteliales y > 25 leucocitos para considerarse representativa. Se deberá realizar coloraciones de Gram, Ziehl-Nielsen y cultivo.
 - Tiene valor etiológico la presencia de gran predominio de diplococos grampositivos o la visualización intracelular de esos mismos organismos.
- A los pacientes con criterios de internación se agregarán dos hemocultivos.
- En relación a otros estudios microbiológicos del tracto respiratorio se individualizará si se estudia:
 - la presencia de anticuerpos, en muestras pareadas de suero, contra *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *Legionella spp* (IgM/IgG)
 - en caso de sospecha clínica o epidemiológica, y/o mala evolución, se puede investigar la presencia de virus respiratorios (influenza, parainfluenza, adenovirus, sincicial respiratorio) mediante hisopado nasofaríngeo y/o aspirado traqueal para búsqueda de antígenos por IFI, también por *Coxiella burnetii*, hantavirus, *Chlamydia psittaci*, *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis y hongos, etc.
 - considerando la alta prevalencia de tuberculosis, realizar baciloscopia para búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR).

En cuanto a la serología para VIH, con previa firma de consentimiento informado, se solicitará en los pacientes que presenten elementos de sospecha clínicos y/o epidemiológicos de infección: enfermos entre 15 y 54 años que requieran internación o en centros de alta prevalencia, sospecha clínica de neumonía por *P. jiroveci*, bacteriemia por neumococo, linfopenia.

Manejo General de la NAC

Ante la sospecha de NAC, se debe evaluar el compromiso agudo de la enfermedad y los antecedentes del paciente. La evaluación en el momento del diagnóstico es fundamental para definir dónde y cómo se tratará el cuadro. Es importante considerar 3 etapas:

1. Tener en cuenta las condiciones preexistentes que pueden comprometer la seguridad del tratamiento ambulatorio
2. Calcular el riesgo actual del episodio de neumonía
3. Utilizar el juicio clínico en la decisión de admisión del paciente y el lugar de cuidado (guardia, sala de clínica médica, terapia intensiva)

Factores de Riesgo de Mortalidad

- **Edad mayor de 65 años**
- **Comorbilidades**
 - Neoplasia
 - Insuficiencia renal crónica
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Hepatopatía crónica
 - Accidente cerebrovascular
 - Esplenectomía previa
 - EPOC
 - Bronquiectasias
 - Diabetes
 - Alcoholismo
 - Desnutrición
 - Hospitalización en el último año
- **Hallazgos físicos**
 - Frecuencia respiratoria > 30 ciclos / min.
 - Presión diastólica < 60 mm Hg ó presión sistólica > 90 mm Hg
 - Pulso > 125 / min
 - Temperatura < 35°C ó > 40°C
 - Confusión o depresión del sensorio
 - Evidencias extrapulmonares de infección
- **Hallazgos radiográficos**
 - Compromiso de más de un lóbulo
 - Cavitación
 - Rápida progresión
 - Derrame pleural voluminoso o tabicado
- **Exámenes complementarios de laboratorio**
 - Glóbulos blancos < 3000/mm³ ó > 40000/mm³, ó recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mm³.
 - PaO₂ < 60 mm Hg ó PaCO₂ > 50 mm Hg respirando aire ambiente
 - Función renal alterada (creatinina sérica > 2 mg/dl ó urea > 50 mg/dl)
 - Hematocrito < 30% o hemoglobina < 9 mg/dl
 - Acidosis metabólica o coagulopatía (como expresión de sepsis).
 - pH arterial < 7.35

Los pacientes de menos de 50 años y sin comorbilidades, que en el examen físico inicial están hemodinámicamente estables y sin signos de hipoxemia, tienen muy bajo riesgo y no requieren internación. Los pacientes con comorbilidades o con signos de hipoxemia, sin duda deben manejarse hospitalizados.

Hay situaciones intermedias, para las cuales existe un sistema de puntuación que clasifica a los pacientes en 5 categorías de riesgo, que ha sido validada como excelente predictor para determinar el manejo hospitalario o ambulatorio de las neumonías (ver tablas). Este sistema no invalida el juicio clínico, que además de los datos objetivos, tendrá en cuenta la facilidad para el acceso a un centro médico si la condición cambia, la contención familiar, la confiabilidad en la adherencia al tratamiento, etc. (tablas 3 y 4, algoritmo 1)

Internación en UTI

Se considera cuando el compromiso agudo se asocia con alguna de estas condiciones:

- Shock
- Frecuencia respiratoria > 35/minuto sin fiebre
- Saturación de O₂ < 90%, PaO₂/FiO₂ < 250, PaO₂ < 50 mm Hg
- Abundantes secreciones con tos inefectiva
- Oliguria
- Insuficiencia renal aguda
- Descompensación aguda de enfermedad preexistente: acidosis diabética, insuficiencia cardíaca, hepática o respiratoria

Indicaciones para Realizar FBC con BAL

- neumonía de incierto diagnóstico, especialmente cuando el paciente no responde al tratamiento estándar
- neumonía grave que requiere internación de inicio en UTI (la asistencia respiratoria mecánica facilita la decisión de realizar estos métodos invasivos)
- sospecha de obstrucción bronquial tumoral o no tumoral

Tratamiento Empírico del Paciente Ambulatorio

- NAC de presentación típica en adultos < 60 años sin comorbilidades:
 - Elección: amoxicilina 1 gramo cada 8 h
 - Alternativas: macrólido (claritromicina 500 mg cada 12 h ó azitromicina 500 mg/día por 5 días) o doxiciclina 100 mg cada 12 h
- NAC de presentación atípica en < 60 años sin comorbilidades:
 - Indistinto: macrólido (claritromicina 500 mg cada 12 h ó azitromicina 500 mg/día por 5 días) o doxiciclina 100 mg cada 12 h
- NAC en > 60 años y/o con comorbilidades
 - Elección: amoxicilina/clavulanato 1 g cada 8-12 h + macrólido si se sospecha que puede ser atípica.
 - Alternativa (alergia o intolerancia a betalactámicos y macrólidos): levofloxacina, gatifloxacina o moxifloxacina 500 mg cada 24 h

La duración de los tratamientos es entre 7 y 14 días según la condición inicial y la respuesta del paciente.

Evolución

En los pacientes de manejo ambulatorio, los síntomas deberían mejorar a partir del tercer día de tratamiento. La **radiografía de control** se solicitará a los pacientes mayores de 40 años y/o fumadores que respondieron al tratamiento, para corroborar que no se trató de una infección asociada con un tumor bronquial. Entre los 2 y 3 meses de resuelto el cuadro, la radiografía debería ser normal.

Falla de Tratamiento

En los pacientes que no mejoran clínicamente entre el 3er y el 5to día de tratamiento, se deberá evaluar:

a. Alternativa diagnóstica (diagnóstico inicial equivocado):

- Insuficiencia cardíaca
- Tromboembolismo pulmonar
- Atelectasia
- Neoplasia
- Vasculitis, enfermedad inflamatoria no infecciosa, etc.

b. Diagnóstico inicial correcto, pero con presencia de una complicación:

- Empiema
- Absceso
- Obstrucción de vía aérea (tumor, cuerpo extraño)

c. Comorbilidad:

- Infección por VIH
- Otra condición de inmunosupresión
- Neoplasia, etc.

d. Problemas con el tratamiento:

- Error en la elección del antibiótico
- Dosis inapropiadas
- Falta de absorción
- Falta de adherencia
- Interacción con otras drogas

e. Etiologías específicas:

- Tuberculosis
- *P. jiroveci*

- Hongos
- Gérmenes resistentes

En todos estos casos se considerarán los estudios subsiguientes en forma individualizada (TAC, lavado broncoalveolar [BAL], centellogramas, etc.)

En la categorización del riesgo, incluyendo la decisión de admisión y el lugar de internación del paciente, interviene en primer lugar el juicio clínico y la experiencia del médico tratante. En la figura a continuación, se observa un diagrama de flujo que puede asistir en la decisión.

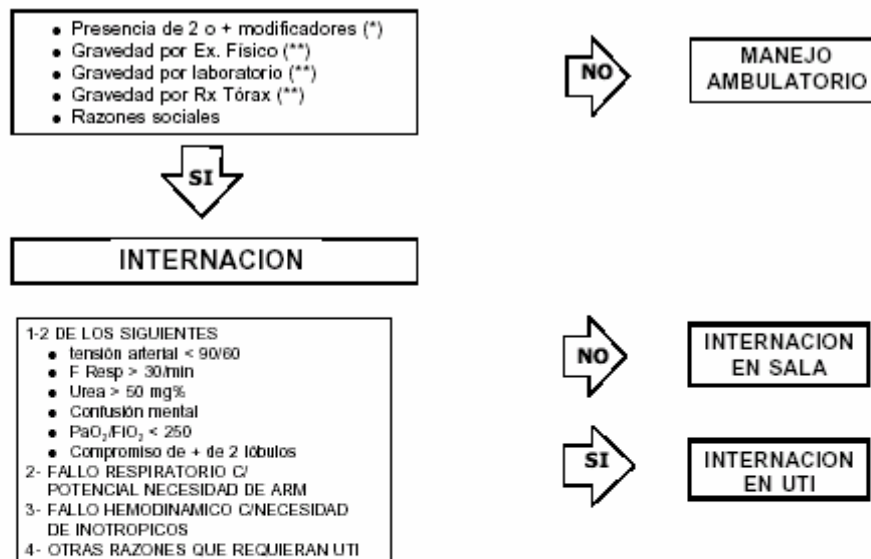


Fig. 1.- Riesgo y lugar de atención. Diagrama de flujo para la toma de decisiones del sitio de atención (ambulatoria, internación en sala general o internación en Terapia Intensiva), de pacientes con NAC.

(*)Modificadores: Edad > 65, alcoholismo, insuficiencia renal, hepatopatía, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca, internación el año anterior por NAC.

(**) Radiografía sugestiva de mal curso evolutivo: Derrame pleural voluminoso o tabicado, cavitación, infiltrados multilobulares o aumento > 50% en 24 hs; Repercusión en examen físico: taquipnea > 30/min, TAS < 90 o TAD < 60 mmHg, taquicardia > 125/min, temperatura > 40° ó < 35°, confusión mental; Laboratorio relacionado a mal curso evolutivo: urea > 50 mg%, Hto < 30%, Na < 130 mEq/l, leucocitos < 3 000 o > 40 000/ mm³, glucemia > 250 mg %, pH < 7.35, PaO₂ < 60 mmHg.

Prevención de las Neumonías

Vacunación Antineumocócica

- Está constituida por un purificado de lipopolisacáridos de la cápsula de los 23 serotipos de *S. pneumoniae* prevalentes en la patología humana
- Tiene indicaciones en la edad pediátrica (en niños mayores de 2 años) y en adultos
- Existen vacunas conjugadas que resultan útiles en menores de 2 años. Hay múltiples estudios en desarrollo en adultos.
- Debe efectuarse un refuerzo a 5 años de la dosis inicial
- La vacuna es capaz de prevenir el desarrollo de bacteriemias y enfermedades invasivas graves

Indicación y Edad de la Primovacunación

La vacuna se indica a partir de los 2 años de edad, en las siguientes situaciones:

- Personas de 65 años o más.
- Residentes de geriátricos u otros centros de cuidados prolongados.
- Enfermedad pulmonar crónica, incluyendo el asma.
- Enfermedad cardiovascular crónica.
- Hepatopatías crónicas, alcoholismo
- Diabetes.
- Insuficiencia renal crónica.
- Síndrome nefrótico.
- Fístula de LCR
- Implantes cocleares.
- Asplenia funcional ó anatómica.
- Anemia drepanocítica.
- Infección por VIH.
- Neoplasias hematológicas (Hodgkin, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple)
- Trasplante de médula ósea.
- Tratamiento prolongado con corticoides.
- Quimioterapia con agentes alquilantes y antimetabolitos.
- Tabaquistas

SEGUNDA PARTE: INFLUENZA

El Virus

Es un virus con ARN monocatenario, con envoltura y segmentado, que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifica en 3 tipos, sobre la base de las diferencias antigénicas principales:

- *Influenza tipo A*: provoca enfermedad moderada a grave. Produce epidemias y pandemias. Hay 2 subtipos circulantes (H3N2 y H1N1)
- *Influenza tipo B*: genera enfermedad más leve o similar. El cambio antigénico es más lento y no tiene subtipos. Se ha asociado con el síndrome de Reye en niños.

- *Influenza tipo C*: la mayoría de casos son subclínicos.

Hay diferentes subtipos de influenza A, que se diferencian según la naturaleza de las glucoproteínas de la envoltura que se llaman hemaglutininas (HA) y neuraminidasas (NA). Se han identificado 16 tipos de HA y 9 subtipos de NA.

El sistema actual de nomenclatura para el virus influenza A incluye:

- Tipo de virus
- Huésped
- Lugar de primer aislamiento
- Número de cepa y año
- Subtipo de virus A
- Ejemplo: A/Swine/Iowa/15/30(H1N1)

El virus influenza está continuamente bajo evolución antigénica, lo cual le permite evadir la inmunidad preexistente del huésped. Hay 2 mecanismos mediante los cuales el virus cambia sus características antigénicas:

- El llamado *drift* antigénico que comprende:
 - Mutación del genoma (ARN viral): cambios menores en la estructura proteica con nuevos epítopos antigénicos de la HA.
 - Respuesta inmunológica parcial.
 - Responsable de las epidemias anuales de influenza estacional.
- El llamado *shift* antigénico que comprende:
 - Aparición de un nuevo subtipo de virus A de origen aviario.
 - No hay respuesta inmunológica.
 - Responsable de las pandemias.

La Enfermedad

Epidemiología

Presenta un patrón de estacionalidad ya que las epidemias ocurren:

- Entre noviembre y abril en el Hemisferio Norte
- Entre mayo y octubre en el Hemisferio Sur
- En áreas tropicales y subtropicales puede haber un patrón bimodal
- Las epidemias se caracterizan por aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Los huéspedes habituales son el hombre, las aves y los cerdos. Existe transmisión interhumana por aerosoles o gotas. Presenta un período de incubación que comprende de 1 a 4 días. El contagio se produce desde un día antes hasta 5 después del comienzo de la enfermedad (10 días en niños)

Cuadro Clínico

Se caracteriza por un comienzo brusco con los siguientes síntomas:

- Fiebre alta (38-40°C)
- Escalofríos
- Tos seca
- Cefalea
- Mialgias
- Rinorrea y congestión nasal
- Odinofagia

El cuadro se resuelve en 1 a 2 semanas.

Diagnóstico Diferencial

Se plantea con otros virus respiratorios (sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, coronavirus) o con bacterias como *Mycoplasma* spp, *Chlamydia* spp, *Rickettsia* spp

Diagnóstico

Se basa en:

- cuadro clínico (enfermedad tipo influenza [ETI])
- conocimiento de la circulación local del virus influenza
- estudios virológicos
 - aislamiento del virus (cultivo)
 - detección de antígenos (inmunofluorescencia [IFI], métodos rápidos)
 - detección de ARN por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)
 - serología

Complicaciones de la Influenza

- Complicaciones respiratorias: neumonía viral o bacteriana (*S. aureus*, *S. pneumoniae*), exacerbación de enfermedad previa (asma bronquial, EPOC, enfermedad fibroquística)
- Complicaciones extrarrespiratorias: miositis, rabdomiólisis con insuficiencia renal, miocarditis, pericarditis, encefalopatía, síndrome de Reye.

Grupos de Riesgo

- Edad
 - Mayores de 65 años
 - Menores de 2 años
- Enfermedades crónicas
 - Pulmonares (EPOC, asma, bronquitis crónica, enfisema)
 - Cardiovasculares
 - Diabetes
 - Insuficiencia renal
- Inmunocompromiso
 - Transplantes
 - VIH/sida
 - Disfunción esplénica
- Embarazadas

Tratamiento Antiviral

- Admantanos (amantadina, rimantadina)
- Inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir)

La Vacuna

Es una vacuna a virus inactivado, cuya composición es trivalente (2 cepas A: H1N1 y H3N2; y una cepa B). La forma de administración es intramuscular deltoidea. El esquema comprende 1 dosis anual en época pre-epidémica. Las cepas recomendadas para la formulación de vacuna contra influenza en el Hemisferio Sur 2008 (OMS) son:

- Cepas A
 - A/Solomon Island/3/2006 (H1N1)-like virus
 - A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus
- Cepa B
 - B/Florida/4/2006 like

Los efectos adversos de la vacuna pueden ser locales (dolor en el lugar de la inoculación: 10% a 64%) o sistémicos (fiebre, mialgia).

Son contraindicaciones:

- Antecedentes de reacciones adversas post-vacunación
- Alergia al huevo

Son falsas contraindicaciones

- Enfermedades leves
- Vacunas simultáneas
- Uso de antibióticos o antivirales
- Exposición a enfermedad o convalecencia

- Embarazo (para vacunas inactivadas)
- Lactancia
- Alergia a productos no presentes en la vacuna
- Historia familiar de efectos adversos

La vacunación del personal de la salud se asocia con una disminución de la mortalidad de los pacientes, sin observarse disminución de los episodios de influenza no fatal. La influenza es una enfermedad con complicaciones graves. La vacunación es una herramienta efectiva y segura para su prevención, por lo que debe intensificarse su uso.

A partir de 2011 se incorporó la vacuna antigripal al Calendario Nacional de Inmunizaciones. El Ministerio de Salud de la Nación indica su uso en:

- Todos los trabajadores de la salud
- Todas las embarazadas, en cualquier momento de la gestación.
- Todas las mujeres que tienen bebés menores de 6 meses.
- Todos los niños entre 6 meses y 24 meses inclusive.
- Pacientes de entre 2 y 64 años con enfermedades crónicas (respiratorias, cardíacas, renales, diabetes, obesidad mórbida).
- Mayores de 65 años.

En la resolución ministerial 35/2011, se hace énfasis en que las personas integrantes de estos grupos deberán vacunarse anualmente, independientemente de haber recibido tratamiento previo con antivirales.

Pandemia H1N1

La Organización Mundial de la Salud (OMS), alertó:

- Viernes 24-04-2009: existencia de varios centenares de casos humanos sospechosos de una nueva cepa de virus de influenza A H1N1, cepa porcina, en México y Estados Unidos.
- Lunes 27-04-2009: elevó el nivel de alerta de pandemia de gripe de la actual fase 3 a la fase 4,
- 29-04-09: se modificó a pandemia nivel 5, por la aparición de casos autóctonos en países de distintos continentes.
- 07/07/2009: elevó el nivel de Alerta de Pandemia de la Fase 5 a la Fase 6.

La OMS alertó a fines de abril de 2009 sobre la existencia de centenares de casos humanos sospechosos de gripe provocada por la variante H1N1, relacionada con la influenza porcina (*swine flu*) en México y Estados Unidos. La influenza pandémica se repite cada varias décadas y se propaga en forma rápida por todo el mundo. Sobre la base de un dictamen del Comité de Emergencia creado a tal fin por la OMS, se determinó que la situación actual constituye una emergencia de salud pública de interés internacional y representa la primera pandemia gripal del siglo XXI.

La cepa comenzó a circular en Argentina en mayo de 2009 y provocó en ese año unos 10 mil casos confirmados por las cifras oficiales y más de 500 defunciones.

Los síntomas de la gripe pandémica se asemejan a los de la influenza estacional pero, en coincidencia con lo descrito en otras pandemias, cerca de un 30% de los pacientes afectados corresponden a los grupos poblacionales que, en general, no presentan riesgo de complicaciones por las formas estacionales de la enfermedad.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, la coinfección en un huésped con 2 cepas diferentes de los virus de la influenza se asocia con la formación de una nueva variante con reorganización de la estructura genómica. En ciertas pandemias del siglo XX se observó un mayor cambio en la H, con la incorporación de genes de origen aviario: H1N1 (gripe española de 1918, responsable de tantos fallecimientos como la precedente Primera Guerra Mundial) y H2N2 (gripe asiática, 1957), entre otros. Los cerdos podrían actuar como intermediarios y transmitir la infección a las aves de corral y a los seres humanos. Se desconoce el eventual papel de otros animales domésticos como reservorios o intermediarios.

Vale recordar que el concepto de pandemia involucra tanto la aparición de una nueva cepa del virus, como su capacidad para infectar a las personas de forma grave con diseminación interpersonal a escala mundial. De este modo, las variantes pandémicas pueden afectar a más del 50% de la población, en comparación con el compromiso de no más del 20% durante la gripe estacional. Resulta evidente la mayor repercusión sobre la morbilidad, la mortalidad y el sistema de salud en general.

Por otra parte, en la actual pandemia se observa un aumento en el índice de neumonías graves y de la proporción de sujetos jóvenes afectados, como probable consecuencia de la mejor inmunidad por exposición previa de las personas nacidas antes de la pandemia de 1957.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de la influenza H1N1 en los seres humanos son similares a los de la gripe estacional. Se incluyen fiebre, astenia, letargo, hiporexia y tos. En numerosos pacientes con influenza H1N1 se observó también rinorrea, odinofagia y síntomas digestivos (náuseas, vómitos y diarrea).

Transmisión

Tanto las cepas de gripe estacional como la variante pandémica se transmiten básicamente por vía respiratoria, mediante gotitas ya sea expulsadas del aparato respiratorio o bien suspendidas en el aire, que entran en contacto con las mucosas de la vía aérea superior o de la conjuntiva. La transmisión por contacto (manos y fomites) resulta menos intensa, pero no es despreciable.

La variante H1N1 se disemina con alta facilidad con una duración de la tasa de contagio de hasta 7 días. Debido a su vinculación inicial con los cerdos, es prudente recordar que, si bien la carne porcina y sus derivados no transmiten la enfermedad, los virus de la influenza se pueden transmitir directamente de los cerdos a las personas y de las personas a los cerdos.

A pesar de los profundos debates en la materia, se ha demostrado en modelos de experimentación que tanto los barbijos quirúrgicos convencionales como los N95 se relacionan con una eficacia similar para prevenir la diseminación de la variante pandémica de la influenza A.

Comentarios para la Argentina

De acuerdo por lo consignado por el Ministerio de Salud de la Nación, al 13 de enero de 2010 se han confirmado en el país 11978 casos de influenza A. No se dispone de datos posteriores de acceso público en la información ofrecida en Internet por el Ministerio.

En función de los 4 indicadores propuestos por la OMS para el monitoreo de la pandemia (tendencia, intensidad, dispersión geográfica y repercusión sobre los servicios de atención de salud), nuestro país se caracterizaría por:

- dispersión geográfica generalizada (se presentan casos en la mayoría de las provincias del territorio nacional)
- tendencia sin cambios de la actividad de las afecciones respiratorias como lo demuestra la vigilancia epidemiológica de la ETI
- una intensidad leve de actividad de ETI, es decir los casos salieron de la zona de brote y se ubican en la zona de éxito.
- un impacto bajo en los servicios de salud, es decir, la demanda de atención sanitaria no es superior a los niveles normales

Del mismo modo, las cifras ministeriales arrojan para la misma fecha un total de 14105 internaciones por formas graves de infección respiratoria aguda (IRA), con una tasa relativa de 4.81 casos cada 100 mil personas. Los mayores índices se atribuyeron a los menores de 5 años y a los sujetos de entre 45 y 64 años.

Diagnóstico de la Variante H1N1

Definición de Caso

Caso sospechoso: toda persona que presente enfermedad respiratoria aguda febril (>38°C) en un espectro que va de ETI a neumonía

Caso confirmado: el caso sospechoso con diagnóstico de laboratorio positivo para la variante H1N1 por laboratorios de referencia de la Ciudad o el Instituto Malbrán.

Contacto estrecho: se define como aquella persona que haya cuidado o convivido con un caso confirmado o sospechoso de influenza H1N1, o haya estado en un lugar donde existió una alta probabilidad de contacto con secreciones respiratorias de una persona infectada. Los ejemplos de contacto estrecho incluyen besos, abrazos,

compartir elementos de cocina, exámenes médicos o cualquier contacto entre personas que hayan estado expuesta a secreciones respiratorias de los casos (con una distancia mínima de 1.80 m).

Acciones a Seguir ante Casos Sospechosos Ambulatorios

En las normativas de la Dirección General de Redes y Programas de Salud del Departamento de Epidemiología del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (enero de 2010) se ha propuesto:

- Se recomienda que en los servicios de guardia y consultorios externos de Hospitales y CESAC se oriente la **permanencia de los pacientes con cuadros respiratorios febriles en lugares definidos de la sala de espera.**
- Disponer de un **consultorio de admisión** en el área dispuesta para tal fin (**Consultorios de Respiratorios Febriles**, de ser factible fuera del ámbito de la guardia y de los consultorios externos)
- Según la evolución de la situación epidemiológica, se debe evaluar la habilitación de otros sectores para la atención e internación abreviada (**Hospital de día**) o **nuevas salas de internación.**
- Indicar el uso de barbijo **simple** al paciente con **IRA.**
- Para la asistencia de casos sospechosos de IRA, el **personal de salud deberá utilizar medidas de barrera** que dependerán del tipo de acciones que deba realizar con dicho paciente.
- El **personal deberá lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón** y secarse con una toalla de papel individual.
- **Evaluación clínica, eventual radiología** (según los resultados del examen clínico) y seguimiento ambulatorio o en internación, en función del estado del paciente y de la necesidad de la consulta con otros especialistas.
- **No se tomarán muestras para estudios virológicos en pacientes ambulatorios.**

Tratamiento

De acuerdo con lo estipulado por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud del GCBA, se indicará **el tratamiento con oseltamivir** a estos grupos poblacionales:

- pacientes internados con IRA grave de cualquier edad
- personas de 15 a 64 años que cumplan con la definición de caso sospechoso.
- toda persona menor de 15 años, CON clínica o radiología compatible con neumonía o neumonitis que NO requiera hospitalización y NO pertenezca a un grupo de riesgo. En estos casos se deberá valorar la posibilidad del seguimiento y el control evolutivo.
- aquellos sujetos con IRA y que pertenecen a los grupos de riesgo definidos para la vacuna de influenza estacional

- personas que sean contactos estrechos de casos sospechosos y tengan factores de riesgo.
- personal de Salud que haya estado en contacto con caso sospechoso o confirmado y sin medidas de bioseguridad

El tratamiento debe iniciarse dentro de las 48 h del inicio de los síntomas y se extiende durante 5 días. La dosis de oseltamivir depende del peso:

| Grupo etario y peso corporal | Dosis |
|--|--------------------------|
| Niños de menos de 15 kg | 2 dosis diarias de 30 mg |
| Niños de entre 15 y 23 kg | 2 dosis diarias de 45 mg |
| Niños de entre 23 y 40 kg | 2 dosis diarias de 60 mg |
| Niños de más de 40 kg, adolescentes y adultos | 2 dosis diarias de 75 mg |
| <i>El embarazo <u>no</u> se debe considerarse como una contraindicación del tratamiento con oseltamivir o zanamivir, dado el mayor riesgo de las embarazadas para padecer complicaciones graves de la influenza H1N1.</i> | |

En todos los casos se indicará aislamiento domiciliario por 7 días a partir del inicio de los síntomas, o por mayor tiempo en caso de persistir las manifestaciones clínicas.

Efectos Adversos del Oseltamivir

Entre los principales efectos adversos del oseltamivir confirmados durante los ensayos clínicos se destacan las náuseas y los vómitos, generalmente leves y más prevalentes en las primeras 48 h de su administración. Asimismo, el insomnio y el vértigo fueron significativamente más frecuentes que en los individuos que recibieron placebo en estudios comparativos.

De todos modos, en los controles de farmacovigilancia posteriores al comienzo de la comercialización se señaló una incidencia variable de otras reacciones adversas, entre las que se mencionan la tumefacción lingual, la necrólisis epidérmica tóxica, la hepatitis, el agravamiento de la diabetes y, en especial en niños, las convulsiones, el síndrome confusional y las psicosis. Sin embargo, resulta difícil estimar la real frecuencia o la relación causal ya que los datos proceden de informes voluntarios de la población tratada.

Quimioprofilaxis

Se propone esta indicación para todas las personas con factores de riesgo que sean contactos estrechos de casos sospechosos o confirmados, tanto ambulatorios como internados. La profilaxis consiste una dosis diaria de oseltamivir ajustada al peso corporal durante 10 días.

A todos los contactos asintomáticos se les indicará continuar su actividad habitual. En el caso de presentar síntomas no deben concurrir a su lugar de trabajo o actividad y realizar una consulta precoz.

En el caso de la quimioprofilaxis del personal de salud se destaca que:

- el personal de salud que tomó medidas de bioseguridad adecuadas a pesar de haber estado en contacto con un caso sospechoso o confirmado o con material biológico de estos casos, no requiere quimioprofilaxis.
- el personal de salud que no tomó medidas de bioseguridad adecuadas y que tuvo alta exposición con secreciones de un caso sospechoso o confirmado, requiere quimioprofilaxis.
- se debe evitar que el personal de salud con factores de riesgo tenga contacto con casos sospechosos o confirmados en su labor. En estos casos, si presenta alta exposición a secreciones aún con medidas de protección adecuadas, se debe valorar iniciar quimioprofilaxis y cambiar de funciones
- el personal de salud bajo quimioprofilaxis puede seguir realizando sus actividades utilizando barbijo común o N95 según el tipo de tareas.

BIBLIOGRAFÍA DE AMBAS SECCIONES

- Counterpoint: In Favor of Mandatory Influenza Vaccine for All Health Care Workers. Howard Backer, California Department of Health Services, Sacramento, and School of Public Health, University of California, Berkeley
- Point: Mandatory Influenza Vaccination for All Health Care Workers? Seven Reasons to Say «No». Mark Finch Brown and Toland Medical Group, San Francisco, California. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1141
- The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997 to 2003. The Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group. *Vaccine* 23 (2005) 5133-5143
- Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. Kristin L. Nichol, M.D., M.P.H., M.B.A., James Nordin, M.D., M.P.H., John Mullooly, Ph.D., Richard Lask, M.D., Kelly Fillbrandt, B.S., and Marika Iwane, Ph.D. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
- Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. William F Carman, Alexander G Elder, Lesley A Wallace, Karen McAulay, Andrew Walker, Gordon D Murray, David J Stott *Lancet* 2000; 355: 93-97
- Chowell G, Bertozzi S, Colchero MA, López Gatell H, Alpuche Aranda C, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *NEJM* 2009, 361:674-679.
- Campaña Nacional de Vacunación para el Nuevo Virus de la Influenza H1N1 en Argentina: Lineamientos Técnicos. Ministerio de Salud de la Nación.
- Informe sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas frente a la gripe A/H1N1 notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Ministerio de Sanidad y Política Social de España (2010).
- Ministerio de Salud de la Nación (subsitio Gripe, consultado 1 de mayo de 2012)



Neumonía y Gripe

Revisión: 0 – Año 2012

Dra. N. Bello

Página 21 de 21

- Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires (subsitio Epidemiología, consultado 1 de mayo de 2012)
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr57e717a1.htm>
- <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/side-effects.htm>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5707a1.htm>
- <http://www.novartis.com/downloads/newsroom/MF59-Adj-fact-sheet.pdf>
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21087slr016,21246slr010_Tamiflu_lbl.pdf