

## Referencias

1. O'Farrell N, Moi H. European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2016;27 (8):605–607.
2. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment>. Consultado el 10 de noviembre del 2019.
3. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine. Australian STI management guidelines for use in primary care. Donovanosis. 2016. Disponible en: <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/donovanosis>. Consultado el 10 de noviembre del 2019.

## Bibliografía

CDC. Sexually transmitted diseases (STDs). Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment>. Consultado el 14 de noviembre del 2019.

OMS. Salud sexual y reproductiva. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/es/> Consultado el 14 de noviembre del 2019.

[M. Taylor]



### GRIPE (INFLUENZA)

ENFERMEDAD	CÓDIGO CIE-10
GRIPE ESTACIONAL	CIE-10 J10, J11
OTRAS FORMAS DE GRIPE	CIE-10 J09

#### I. GRIPE ESTACIONAL (INFLUENZA ESTACIONAL)

**1. Características clínicas.** Enfermedad viral aguda de las vías respiratorias que se caracteriza por fiebre, tos, cefalea, mialgias, malestar general, coriza y dolor de garganta. La tos suele ser seca pero puede ser pertinaz; en ocasiones dura dos semanas o más, junto con los síntomas generales (astenia posviral). La fiebre y los demás síntomas suelen remitir en menos de cinco días. La fase respiratoria puede acompañarse de manifestaciones digestivas (náusea, vómito, diarrea), que se han descrito hasta en 25% de los niños durante brotes de infección por el virus de la gripe tipos A y B en escuelas. Las manifestaciones digestivas son poco frecuentes en los adultos. En los lactantes, la gripe puede manifestarse por signos atípicos o por un síndrome similar a la sepsis. En los pacientes mayores, las manifestaciones iniciales pueden no ser características de la gripe, y se presentan con menos frecuencia síntomas generales y fiebre. Las complicaciones de la gripe pueden deberse directamente al virus o a una infección bacteriana secundaria. Entre ellas están las afecciones de las vías respiratorias inferiores, como bronquitis y neumonitis; neumonía viral; sinusitis; otitis media; crisis convulsivas febriles; encefalitis y encefalopatía; miositis y rhabdomiólisis; miocarditis; síndrome de Reye relacionado con el uso de salicilatos (aspirina), y una neumonía bacteriana que por lo regular se debe a *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* (de los cuales un elevado porcentaje son *S. aureus* resistentes a la metilicina y se acompañan de una mayor mortalidad). La gripe también puede exacerbar las afecciones subyacentes, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**2. Grupos en riesgo.** Las epidemias anuales de gripe estacional generan una carga importante en materia de salud para todos los grupos etarios. Los brotes epidémicos pueden ser explosivos y rebasar la capacidad de los servicios de salud. El mayor riesgo de gripe grave y complicaciones corresponde a los niños menores de 2 años; las personas embarazadas; los adultos mayores de 65 años; y las personas de cualquier edad con ciertas afecciones crónicas, como trastornos cardiovasculares, pulmonares, renales, hepáticos, hemáticos o metabólicos (como la diabetes); inmunodepresión, y trastornos neurológicos o neuromusculares que puedan afectar la función respiratoria o la expulsión de las secreciones respiratorias. El consumo de tabaco y la obesidad también se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe. Más de 90% de las muertes por gripe se presentan en personas de 65 años en adelante. Las estimaciones poblacionales de la mortalidad a consecuencia de la gripe en todo el mundo son más altas en África y Asia sudoriental, lo que parece indicar que la desnutrición y la falta de acceso a la atención médica contribuyen a que haya tasas más altas de complicaciones y muerte. Las tasas de ataque específicas por edad durante las epidemias de gripe estacional reflejan la memoria inmunitaria (principalmente de anticuerpos) derivada de la exposición anterior a los virus circulantes y la vacunación. La incidencia de infección suele ser más alta en los niños, que tienen menos infecciones previas por el virus y, por lo tanto, menos inmunidad preexistente.

**3. Agentes causales.** Se reconocen cuatro tipos de virus de la gripe estacional, A, B, C y D. A su vez, los virus de la gripe A se dividen en subtipos

según las dos glucoproteínas de la superficie viral: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). En la actualidad, se reconocen 18 subtipos diferentes de hemaglutinina y 11 subtipos diferentes de neuraminidasa. La gripe circula entre aves y animales en una amplia variedad de combinaciones de estas dos glucoproteínas. Desde 1977, dos subtipos de virus de la gripe A han circulado simultáneamente entre los seres humanos como gripe estacional: A(H1N1) y A(H3N2). Los huéspedes de la gripe B se limitan en gran medida a los seres humanos, aunque se ha observado la infección natural en otros mamíferos, como perros, focas y cerdos. Los virus de la gripe B conforman dos linajes diferenciados en términos antigénicos y genéticos: B/Victoria y B/Yamagata. Tanto los virus de la gripe A como los de la gripe B causan epidemias estacionales y brotes esporádicos. Las infecciones por el virus de la gripe C por lo general solo ocasionan cuadros respiratorios leves; este virus no causa epidemias. La gripe tipo D se identificó en el 2011 y afecta principalmente al ganado vacuno. Todavía se desconoce si este virus también puede causar enfermedad en los seres humanos. Los virus de la gripe se denominan según su tipo, el sitio geográfico de detección, el número de laboratorio, el año de aislamiento y el subtipo (p. ej., A/Michigan/45/2015 [H1N1], A/Suiza/8060/2017 [H3N2] y B/Colorado/06/2017 [linaje B/Victoria/2/87]).

La hemaglutinina y la neuraminidasa cambian continuamente durante la replicación viral debido a que el virus tiene una ARN-polimerasa dirigida por ARN propensa a los errores. Esto lleva a la aparición de nuevas variantes antigénicas capaces de evadir la inmunidad del huésped, en un proceso denominado variaciones antigénicas menores o "deriva antigénica". La aparición constante de nuevos virus de la gripe hace necesario examinar y reemplazar los virus A(H1N1), A(H3N2) y B que contienen las vacunas. En la actualidad, la OMS lo lleva a cabo semestralmente, seis meses antes de las temporadas de gripe de los hemisferios norte y sur, respectivamente. El surgimiento permanente de virus con deriva antigénica es la principal razón de las epidemias anuales de gripe estacional y de que una persona pueda contraer gripe muchas veces en la vida. La infección induce una inmunidad vigorosa contra la misma cepa del virus y confiere cierta protección contra los virus antigénicamente similares. La duración y amplitud de la inmunidad cruzada dependen en parte del grado de similitud antigénica entre los virus que indujeron la inmunidad y los que causan la enfermedad. También se ha observado protección heterosubtípica de corta duración. Durante las epidemias estacionales, gran parte de la población goza de una protección parcial, gracias a las infecciones anteriores por virus afines.

Además de la deriva antigénica, los virus de la gripe A también pueden sufrir cambios profundos en sus proteínas hemaglutinina y neuraminidasa de superficie, lo cual se denomina variaciones antigénicas mayores o "salto antigénico". Esto suele referirse a la aparición (mediante recombinación) de un virus nuevo de la gripe A capaz de causar infección en los seres humanos y que presenta ya sea una hemaglutinina o una combinación de hemaglutinina y neuraminidasa que no han estado en circulación en los seres humanos durante los últimos años. Dado el caso, la mayor parte de la población del mundo no tendría inmunidad alguna contra ese virus. Si el virus se volviera capaz de mantener una transmisión sostenida de

persona a persona, ello significaría el posible comienzo de una pandemia (véase la sección "Otras formas de gripe" de este capítulo).

**4. Diagnóstico.** La gripe es clínicamente indistinguible de afecciones causadas por otros virus de las vías respiratorias, como los rinovirus, el virus sincicial respiratorio, los virus de la parainfluenza y los adenovirus. En zonas de clima templado, la gripe a menudo se reconoce por el cuadro clínico de un síndrome compatible durante los meses de invierno. La exactitud del diagnóstico clínico mejora cuando se cuenta con información de la vigilancia epidemiológica que indica que hay virus de la gripe en circulación.

La prueba de laboratorio fundamental para confirmar la infección por los virus de la gripe es el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de secuencias de ácido ribonucleico específicas del virus en secreciones de la garganta, la nariz y la rinofaringe, o en el material de aspiración o lavado traqueal. Los resultados de la RT-PCR convencional pueden obtenerse al cabo de 4 a 8 horas en un laboratorio central, pero el procesamiento de las pruebas por lotes puede provocar un retraso sustancial. También se cuenta con ensayos moleculares para el diagnóstico inmediato o de cabecera. Estos detectan el ARN del virus de la gripe en muestras de las vías respiratorias superiores, arrojan resultados en 30 minutos y ofrecen una sensibilidad de 66 a 100%.

Hay además otras pruebas rápidas. Por lo general, se trata de inmunoanálisis que buscan los antígenos virales en las células y las secreciones nasofaríngeas (prueba con anticuerpos fluorescentes o enzimoimmunoanálisis de adsorción). Las pruebas de diagnóstico inmediato que se comercializan tienen una sensibilidad variable (entre 50 y 70%) pero una buena especificidad (entre 90 y 95%). Por tal razón, en el contexto de una epidemia, los resultados negativos en pacientes con síntomas compatibles con la gripe deben interpretarse con cautela. Si es importante excluir un resultado negativo falso, debe considerarse la necesidad de pruebas más sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Otros métodos de diagnóstico que no se emplean en la práctica clínica habitual son el aislamiento viral en cultivos celulares o huevos embrionados y la demostración de un aumento al cuádruple o más de los títulos de anticuerpos de la cepa respectiva entre el suero de la fase aguda y de la convalecencia mediante análisis de neutralización o de inhibición de la hemaglutinación.

En condiciones ideales, deben obtenerse muestras de las vías respiratorias lo antes posible. La excreción del virus comienza a disminuir al tercer día tras el inicio de los síntomas y dura, en promedio, 5 días en los adultos previamente sanos. La excreción viral puede durar entre 7 y 10 días en los niños, e incluso más tiempo en las personas inmunodeprimidas.

**5. Distribución.** El comportamiento epidemiológico de la gripe varía con el clima. En los climas templados, la gripe estacional ocasiona epidemias anuales de diversa intensidad. La aparición de las epidemias se relaciona estrechamente con la disminución de la temperatura y la humedad absoluta en el invierno. Fuera de la temporada de invierno, solo se observan casos o brotes esporádicos. En los trópicos, las epidemias se relacionan con el inicio de la temporada de lluvias, lo que puede ocurrir dos veces al año. En las regiones ecuatoriales, donde las temperaturas son superiores a los 18 °C durante todo el año, también hay epidemias una o dos veces al año, pero la época es más variable y se observa asimismo cierto grado de transmisión persistente durante todo el año. En las regiones templadas, las epidemias locales suelen durar entre 8 y 10 semanas. En una sola temporada de gripe pueden circular uno o varios tipos y subtipos del virus de la gripe en la misma zona.

Las tasas de ataque clínico durante las epidemias anuales pueden oscilar desde 5 a 20% en la población general hasta más de 50% en los grupos de población cerrados (p. ej., hogares para ancianos o escuelas). Los estudios seroepidemiológicos indican que hasta 75% de las infecciones son asintomáticas. Durante las epidemias anuales que tienen lugar en los países desarrollados, la enfermedad gripal suele aparecer primero en los niños en edad escolar o en los adultos jóvenes. Las mayores tasas de enfermedad se registran en los niños, con el consiguiente aumento del ausentismo escolar, las consultas médicas y la hospitalización de pacientes pediátricos. Entre los adultos, la gripe se relaciona con un aumento del ausentismo laboral, la hospitalización y la mortalidad, especialmente en las personas de edad avanzada.

La magnitud y las repercusiones relativas de las epidemias y pandemias dependen de varios factores, como el grado de inmunidad protectora (natural o inducida por las vacunas) en la población; la edad y el estado de salud de la población; las características de los virus de la gripe, tales como su antigenicidad y patogenicidad, y la transmisibilidad de los nuevos virus gripales.

**6. Reservorios.** Los virus de la gripe A tienen una gama amplia de huéspedes, desde aves acuáticas y murciélagos hasta cerdos y caballos. Sin embargo, los virus de una determinada especie, incluso cuando son del mismo subtipo H/N, no se replican de manera eficiente en otras. Por lo tanto, se considera que los seres humanos son el único reservorio para las cepas que circulan en forma de gripe estacional. La repercusión de las infecciones por gripe zoonótica en el punto de contacto o interfaz entre humanos y animales se aborda en la sección "Otras formas de gripe" de este capítulo.

**7. Período de incubación.** En promedio, 2 días, con límites de 1 a 4 días.

**8. Transmisión.** Intervienen todas las vías de transmisión (gotitas, núcleos goticulares y contacto). Es probable que el contacto con las gotitas grandes expulsadas al toser y estornudar sea la principal vía de transmisión. Las mascarillas faciales (cubrebocas) y una buena higiene de manos son eficaces

para reducir el riesgo de infección. Se cree que el clima determina la eficiencia de las diferentes vías de transmisión e influye en la época de aparición de los brotes. Al parecer, el clima frío y seco favorece la estabilidad y la transmisión del virus mediante aerosoles, mientras que el clima cálido y húmedo puede prolongar su estabilidad en las superficies. En los adultos, la excreción de virus y la transmisibilidad alcanzan su nivel máximo en los primeros 3 a 5 días de la enfermedad. Por lo común, las concentraciones del virus son bajas antes de la aparición de los síntomas.

## 9. Tratamiento

Fármaco, dosis, vía	Fosfato de oseltamivir (inhibidor de la neuraminidasa): 75 mg v. o. 2 v/d; es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.
Otros fármacos	<p>Otros inhibidores de la neuraminidasa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peramivir: 600 mg i. v. como dosis única para la gripe aguda y sin complicaciones; 600 mg i. v. 1 v/d durante 5-10 días en pacientes hospitalizados.</li> <li>• Zanamivir: 10 mg inhalados por vía oral 2 v/d durante 5 días.</li> </ul>
	<p>Inhibidor de la endonucleasa dependiente de la caperuza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baloxavir marboxil: 40 a &lt;80 kg, 40 mg como dosis única v. o.; ≥80 kg, 80 mg como dosis única v. o. para la gripe aguda y sin complicaciones</li> </ul>
Duración	Cinco días; puede administrarse durante más tiempo en los pacientes graves o inmunodeprimidos.

<p>Consideraciones especiales y observaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estos cuatro tratamientos aprobados por la FDA son eficaces contra la gripe A y B.</li> <li>• Debe iniciarse el tratamiento lo antes posible, en condiciones ideales dentro de las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas.</li> <li>• Es poco probable que el tratamiento pasadas las 48 horas sea útil para los pacientes con cuadros leves y que no tienen un mayor riesgo de complicaciones.</li> <li>• La mutación H275Y del virus A(H1N1) le confiere resistencia al oseltamivir y reduce su sensibilidad al peramivir.</li> <li>• El baloxavir solo está aprobado para los cuadros de gripe que no son graves.</li> </ul>
---	--

*Nota:* 1 v/d: una vez al día; 2 v/d: dos veces al día; i. v.: intravenoso, por vía intravenosa; v. o.: oral, por vía oral.

**10. Prevención.** Las autoridades nacionales de salud y la Organización Mundial de la Salud emiten recomendaciones detalladas para la prevención y el control de las epidemias de gripe estacional.

- 1) Instruir a la población y al personal de salud acerca de los principios básicos de higiene personal, como la higiene de las manos, la forma correcta de toser (especialmente sobre la transmisión al toser y estornudar sin protección) y la transmisión de las manos a las mucosas.
- 2) La inmunización con las vacunas multivalentes (con tres o cuatro cepas) de virus inactivados y de virus vivos atenuados recomendadas puede conferir una protección razonable a los niños y adultos sanos cuando los virus de las vacunas guardan mucha semejanza con los virus circulantes. Las vacunas de virus vivos atenuados se aplican por vía intranasal, mientras que las de virus inactivados se inyectan por vía intramuscular. Una sola dosis de la vacuna de virus inactivados es suficiente para quienes han recibido la vacuna contra la gripe estacional o han estado expuestos a los virus de la gripe de los tipos A y B. Para los niños menores de 9 años que no han recibido la vacuna contra la gripe son indispensables al menos dos dosis con un intervalo de 4 semanas. Las vacunas de virus vivos atenuados se

han utilizado en la Federación de Rusia durante muchos años para las personas de 3 años en adelante. En Estados Unidos, está aprobada una vacuna de virus vivos atenuados para personas de 2 a 49 años, la cual se utiliza en muchos países.

Las vacunas de virus inactivados estimulan primordialmente la producción de anticuerpos específicos contra la hemaglutinina de la cepa, cuyos títulos se miden mediante el análisis ordinario de inhibición de la hemaglutinación o por microneutralización. Si bien el título de anticuerpos predice el grado de protección contra la infección por el virus de la gripe humana, el umbral de seroprotección que se emplea habitualmente, de 1:40, se correlaciona tan solo con una protección contra la infección de aproximadamente 50%. El anticuerpo contra la neuraminidasa también es un mediador independiente de la protección, y la inmunidad celular se correlaciona inversamente con el riesgo de infección grave. Las vacunas de virus inactivados estimulan débilmente estos dos mecanismos. En los adultos mayores, la vacuna de virus inactivados tiene poca inmunogenicidad y puede ser menos eficaz para prevenir la enfermedad. Se han elaborado varias vacunas para este grupo de población. Dichas vacunas desencadenan una respuesta inmunitaria considerablemente mayor y, en algunos casos, también ofrecen una ligera mejora en la eficacia. Las opciones aprobadas por la FDA son la vacuna contra la gripe de dosis altas, que contiene el cuádruple de la cantidad regular de hemaglutinina; las vacunas con adyuvante, que contienen MF59 para formar una emulsión de aceite en agua, y la vacuna recombinante, que contiene el triple de la cantidad regular de hemaglutinina. En el proceso de fabricación de las vacunas recombinantes contra la gripe no se utilizan huevos. El virus de la gripe se adapta al cultivo en huevos con cambios en la hemaglutinina; tales modificaciones pueden reducir la eficacia de las vacunas. En la actualidad, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) no recomienda ninguna de estas vacunas mejoradas de preferencia a la dosis regular de la vacuna de virus inactivados.

Los programas de vacunación de rutina deben dirigirse a las personas con el mayor riesgo de presentar complicaciones graves o de morir a causa de la gripe (véase la sección “Grupos en riesgo”, arriba) y a las que puedan propagar la infección (personal de salud y contactos en el hogar de las personas de alto riesgo). También se recomienda vacunar a los niños que están bajo tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico, para evitar que presenten síndrome de Reye después de una infección gripal. La vacuna debe administrarse cada año antes del brote de gripe previsto en la comunidad; el calendario de vacunación debe basarse en las características estacionales de la gripe en cada país (es decir, los meses de invierno en las zonas templadas y a menudo la temporada



de lluvias en las regiones tropicales). Las recomendaciones bianuales relativas a los virus que componen la vacuna se basan en los virus circulantes en el momento, determinados por la OMS mediante la vigilancia mundial.

Las contraindicaciones son las que se exponen a continuación. El riesgo de reacciones alérgicas graves a las vacunas contra la gripe es sumamente bajo, con una tasa de anafilaxia cercana a 1 por cada millón de dosis de vacunas. La hipersensibilidad alérgica a los componentes de determinada vacuna es una contraindicación para esa vacuna en particular. La mayoría de las vacunas contra la gripe contienen una pequeña cantidad de proteína de huevo resultante del proceso de fabricación. Hoy en día, el ACIP señala que se puede administrar cualquiera de las vacunas contra la gripe recomendadas a las personas con alergia al huevo, sea de la intensidad que sea. Las personas con antecedentes de una reacción alérgica grave al huevo (como angioedema o dificultad respiratoria) deben recibir la vacuna en un establecimiento médico. Durante el programa de vacunación contra la gripe porcina en Estados Unidos, en 1976, se señaló un aumento del riesgo de presentar el síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a la vacunación. No se ha demostrado una relación clara de las vacunas subsiguientes, producidas a partir de otros virus, con un mayor riesgo de contraer dicho síndrome. Sin embargo, el antecedente del síndrome de Guillain-Barré es una contraindicación para las vacunas de virus vivos atenuados contra la gripe. La aparición de este síndrome en las 6 semanas posteriores a la administración de una dosis de la vacuna de virus inactivados se considera un motivo de precaución para el uso futuro de vacunas de virus inactivados.

- 3) Profilaxis: los fármacos antivirales son complementarios de la vacuna cuando se desea obtener la máxima protección inmediata en situaciones como los brotes en centros asistenciales o en los hogares, con objeto de proteger a las personas con un mayor riesgo de complicaciones debidas a la gripe. Los antivirales son eficaces para reducir la transmisión durante los brotes en los centros asistenciales, como sería entre los residentes en los hogares de ancianos. Estos fármacos no interfieren con la respuesta a la vacuna de virus inactivados, y en condiciones ideales deben administrarse durante todo el período de probable exposición al virus de la gripe. Sin embargo, de ser posible no deben administrarse en las dos semanas posteriores a la aplicación de la vacuna de virus vivos atenuados, y se debe suspender su uso dos días antes de dicha vacunación.

Se ha demostrado que los inhibidores de la neuraminidasa del virus de la gripe (oseltamivir y zanamivir) son inocuos y eficaces, tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la gripe de los

tipos A y B. El oseltamivir se administra por vía oral; el zanamivir es un polvo que se administra mediante un inhalador. El oseltamivir puede usarse en personas de todas las edades; el zanamivir está aprobado para el tratamiento y la profilaxis a partir de los 5 años. Se administran dos veces al día durante cinco días para el tratamiento y una vez al día en el caso de la profilaxis; en los niños, la dosis de oseltamivir debe ajustarse según el peso corporal. Se han registrado casos graves de broncoespasmo con el uso de zanamivir en pacientes con o sin enfermedades respiratorias subyacentes. El zanamivir debe administrarse con cautela en los pacientes que tengan alguna neumopatía subyacente o una enfermedad respiratoria reactiva. Al prescribir antivirales, los médicos deben tener en cuenta la información sobre la sensibilidad local de los virus, si la hay.

## 11. Consideraciones especiales

- 1) Notificación: notificación semanal de los centros centinela de vigilancia de la gripe, para observar la actividad de la enfermedad (el síndrome gripal y los cuadros respiratorios graves). Toda infección respiratoria grave, en especial cuando afecte a algún trabajador de salud, debe notificarse e investigarse de inmediato. Los nuevos subtipos de virus de la gripe y aquellos virus de la gripe A que no puedan subtipificarse deben ser analizados por laboratorios cualificados en el país o por los centros colaboradores de la OMS, pertenecientes al Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Gripe. Entretanto, debe notificarse de inmediato a las autoridades de salud pública.
- 2) Medidas en caso de epidemia:
  - Los efectos graves y a menudo perturbadores de las epidemias de gripe sobre las actividades de la comunidad pueden mitigarse mediante una planificación y una educación para la salud eficaces, particularmente con programas de vacunación organizados a nivel local para los pacientes de alto riesgo, sus contactos cercanos y los prestadores de atención de salud. Son importantes la vigilancia de la gripe en la comunidad, el uso de medidas de control de los brotes, el cumplimiento de las recomendaciones para el control de infecciones y la difusión a la comunidad de las observaciones de la vigilancia y de los datos sobre los brotes.
  - El cierre de algunas escuelas puede ser una medida útil durante los brotes de gripe, con los mayores beneficios para los niños en edad escolar, si se aplica en la fase incipiente. Deben ponderarse las ventajas contra los inconvenientes que entraña.

- Los administradores de hospitales deben prever un aumento de la demanda de atención médica durante los periodos de epidemia, así como el posible ausentismo del personal de salud a causa de la gripe. Se debe vacunar anualmente al personal de salud para reducir el ausentismo y la transmisión de la gripe estacional del personal a los pacientes.
- Sería recomendable mantener reservas suficientes de los antivirales adecuados para tratar a los pacientes de alto riesgo, a las personas hospitalizadas por gripe y al personal esencial en caso de aparición de una nueva cepa pandémica contra la cual no se disponga de una vacuna adecuada en el momento de la primera oleada de infección.

## II. OTRAS FORMAS DE GRIPE

**1. Características clínicas.** La infección por los virus de la gripe aviar y porcina y otros virus zoonóticos de la gripe causa una amplia gama de síntomas, desde una afección leve de las vías respiratorias superiores hasta un síndrome respiratorio agudo grave con neumonía, choque y muerte. Algunas infecciones pueden ser asintomáticas.

En los últimos años, el cuadro clínico secundario a las infecciones por la gripe aviar de los subtipos A(H5N1) y A(H7N9) ha sido más grave. Las manifestaciones iniciales suelen ser fiebre (por lo común, de 38 °C o más) y tos; el dolor de garganta y la coriza son menos prominentes. A menudo se presentan manifestaciones de las vías respiratorias inferiores, como disnea, casi desde el inicio de la enfermedad, y es frecuente encontrar neumonía clínicamente manifiesta y con alteraciones radiológicas cuando los pacientes solicitan atención médica. La enfermedad puede avanzar rápidamente hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Las complicaciones de la infección son neumonía grave, infecciones bacterianas secundarias, choque séptico e insuficiencia multiorgánica. El período de incubación, la gravedad de los síntomas y el desenlace clínico varían según el virus causal. Con la infección por el virus A(H5N1) se han descrito con frecuencia síntomas digestivos, como náusea, vómito y diarrea, mientras que la infección por el virus A(H7N9) produce conjuntivitis.

Los síntomas de la infección en seres humanos por otros virus aviares, como A(H7N7) y A(H9N2) y los virus variantes que circulan en los cerdos, A(H1N1)v, A(H1N2)v y A(H3N2)v, suelen ser leves y similares a los de la influenza estacional. Son frecuentes las infecciones asintomáticas. Sin embargo, al igual que con la gripe estacional, a veces hay hospitalizaciones y muertes.

**2. Grupos en riesgo.** La mayoría de los casos en seres humanos con infección por virus gripales zoonóticos han tenido antecedentes de contacto con animales infectados. El mayor riesgo de exposición a la gripe aviar deriva de la exposición directa a las aves de corral infectadas, vivas o muertas, y a su entorno. Esto comprende a los trabajadores avícolas, las personas encargadas de la matanza selectiva masiva de las aves, los trabajadores y clientes de los mercados de animales vivos y los niños y adultos que tienen corrales domésticos con aves. No se cree que el consumo de aves de corral o huevos bien cocinados sea un riesgo de infección, aunque algunos casos de gripe A(H5N1) se han relacionado con la ingestión de alimentos preparados con sangre de ave contaminada cruda. Tanto los conglomerados familiares como la ausencia relativa de conglomerados no familiares parecen indicar que hay factores genéticos del huésped que influyen en la susceptibilidad a la infección grave. En cuanto a las variantes porcinas de los virus de la gripe, en la mayoría de los casos humanos se reconoce el contacto estrecho con cerdos infectados o las visitas a lugares donde se exhiben cerdos, como ferias pecuarias.

**3. Agentes causales.** Pueden surgir nuevos subtipos del virus de la gripe A entre los seres humanos por la transmisión directa de un virus de la gripe animal o por reagrupamiento de los genes de un virus de la gripe animal y un virus de la gripe humana. Tal reagrupamiento genético puede crear un virus nuevo que combine las propiedades de ambos tipos de gripe. Los subtipos de virus de la gripe A de origen animal que han infectado a los seres humanos son los virus aviares H5N1, H5N6, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2, H10N7 y H7N9 y las variantes porcinas H1 y H3, todos ellos antigénicamente distintos de los virus H1 y H3 del ser humano. Los otros tipos de gripe (B, C y D) no se han relacionado claramente con la infección zoonótica, aunque existe la posibilidad de transmisión de los cerdos a los seres humanos y viceversa.

**4. Diagnóstico.** El primer indicio de laboratorio de la infección por un virus novedoso de gripe tipo A de origen animal es la incapacidad de los análisis corrientes para subtipificar los virus de la gripe A detectados. El diagnóstico de la infección por virus de la gripe de origen animal a menudo requiere laboratorios especializados, ya que esos virus no pueden tipificarse mediante los reactivos que se utilizan para los virus de la gripe estacional. La detección del ácido ribonucleico viral en muestras clínicas respiratorias y de otros tipos mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, ya sea convencional o en tiempo real, sigue siendo el mejor método para el diagnóstico de presunción inicial, que se confirmará por otros métodos, como el aislamiento del virus. La infección también puede confirmarse si se demuestra la seroconversión, reflejada en un aumento en el título de anticuerpos entre el suero de la fase aguda y el de la fase de convalecencia. Las pruebas comerciales de diagnóstico inmediato para los virus de la gripe de los seres humanos, también llamadas “pruebas rápidas”, han mostrado una sensibilidad variable para los virus de la gripe animal. Pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico clínico y la administración de tratamiento antiviral en el entorno de brotes epidémicos en zonas donde hay poco acceso a los laboratorios especializados. Sin embargo, por lo general no se recomiendan los métodos rápidos para el

diagnóstico definitivo. Si se sospecha una infección por un virus de la gripe de origen animal, el resultado negativo en una prueba de diagnóstico inmediato no excluye la presencia de la infección.

**5. Distribución.** Los virus de la gripe aviar que han causado la mayoría de las infecciones humanas son de los subtipos H5, H7 o H9; entre ellos, los virus de los linajes asiáticos de A(H5N1) y A(H7N9) son los más comunes. De los otros subtipos de H, también se han detectado en seres humanos los subtipos A(H10N8), A(H10N7) y A(H6N8). El primer brote epidémico por el virus de la gripe aviar A(H5N1) en pollos que se extendió a los seres humanos se presentó en Hong Kong en 1977. Entre el 2003 y el 2015, hubo un gran número de brotes por el virus A(H5N1), originalmente en aves de corral de Asia sudoriental, con la subsecuente propagación a otras partes del mundo. Hoy en día, los virus circulan en forma enzoótica entre la población avícola en algunas zonas de África, Eurasia y el Oriente Medio. Las infecciones por el virus A(H5N1) de la gripe aviar han producido una elevada mortalidad de los animales en las granjas avícolas y pérdidas económicas considerables. Los brotes en aves migratorias que tuvieron lugar en China en el 2005 precedieron a la propagación del virus A(H5N1) a través de Mongolia y la Federación de Rusia a muchos países europeos, del Oriente Medio y africanos. Hasta el 2015, se habían notificado a la OMS más de 800 casos confirmados por el virus A(H5N1), con una tasa de letalidad cercana a 50%, pero en los siguientes tres años se notificaron apenas unos cuantos. La mayoría de los casos en seres humanos se presentaron en Asia sudoriental (Camboya, Indonesia, Tailandia, Viet Nam), China y Egipto.

En el 2014 se notificaron en China varias infecciones humanas por el subtipo A(H5N6), y en los últimos años ha empezado a circular el subtipo A(H5N8) entre aves migratorias y de corral, pero no se ha producido infección en seres humanos. Se han notificado casos esporádicos de infección en seres humanos por los virus de la gripe aviar subtipo H7 relacionados con brotes epidémicos en aves de corral, como el virus A(H7N3) en Canadá, Italia, México y el Reino Unido; el virus A(H7N2) en Estados Unidos y el Reino Unido; el virus A(H7N7) en Italia, los Países Bajos y el Reino Unido, y el virus A(H7N9) en China. Además, se ha notificado infección en seres humanos por el virus de la gripe aviar A(H9N2) en Bangladesh y Hong Kong. Desde que se notificó la primera infección humana por el virus A(H7N9) en el 2013, se han producido más de 1500 casos en seres humanos y más de 600 muertes. Casi todos los casos se presentaron en China.

Los virus de la gripe porcina también han afectado a los seres humanos. En 1976, el virus A/New Jersey/76 (Hsw1N1) de origen porcino causó un cuadro grave de enfermedad respiratoria, con una muerte, en 13 soldados de la base militar de Fort Dix (Nueva Jersey, Estados Unidos), pero no se diseminó fuera de Fort Dix. En el 2012, en Estados Unidos se notificaron 315 casos de infección gripal en seres humanos por una variante no estacional del virus A(H3N2), designada A(H3N2)v, que estaba circulando entre los cerdos en ese país; la mayoría de los casos se relacionaron con la exposición a cerdos en ferias pecuarias. Desde entonces, se han notificado casos esporádicos de infecciones

humanas por el virus A/H3N2v y otros subtipos, como A(H1N1)v, A(H1N2)v y A(H7N9v), la mayoría de ellos en niños.

La OMS recopila sistemáticamente la información sobre infecciones humanas por los virus de la gripe de origen porcino o aviar y la publica en un resumen mensual de la evaluación del riesgo de los casos de gripe notificados en el punto de contacto o interfaz entre humanos y animales (véase: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/monthly-risk-assessment-summary>). Si bien la transmisión de persona a persona de estos virus zoonóticos actualmente es limitada y no persiste, es preciso mantener una vigilancia continua para detectar adaptaciones virales que puedan indicar una pandemia.

**6. Reservorios.** Las aves acuáticas son los reservorios naturales de los subtipos del virus de la gripe A. En cuanto a ciertos virus de la gripe aviar, un gran número de mamíferos, como cerdos, ballenas, focas, caballos, hurones, gatos, perros y tigres, pueden contraer la infección a partir de aves acuáticas. Las aves de corral domésticas también pueden contraer la infección y son la principal fuente de infecciones en los seres humanos. Los virus de la gripe porcina son enzoóticos en los cerdos. También se sabe que los virus de la gripe infectan a otros animales además de aves y cerdos, como el virus A(H7N7) a los caballos y el A(H3N8) a los caballos y los perros. Con la excepción de los cerdos, no se ha demostrado que los virus de la gripe se transmitan de los demás mamíferos a los seres humanos.

**7. Período de incubación.** En las infecciones por los virus A(H5N1) y A(H7N9), la incubación puede durar hasta 17 días, pero generalmente es de 2 a 5 días. Se ha descrito un período de incubación de 2 a 7 días para las infecciones por los virus de la gripe que circulan comúnmente entre los cerdos.

**8. Transmisión.** Se piensa que la mayoría de las infecciones en los seres humanos por virus de la gripe de origen animal se deben al contacto directo con animales infectados. Las aves migratorias a veces pueden propagar los virus de la gripe aviar a nuevas regiones geográficas, pero su importancia como vectores de la diseminación es incierta. Al igual que para la gripe estacional, es probable que la vía de transmisión sea la inhalación de partículas diminutas a las vías respiratorias inferiores, la contaminación de las mucosas de la cara por autoinoculación o por contacto con las gotitas respiratorias, o bien la ingestión. En cerca de una cuarta parte de los pacientes no está clara la fuente de exposición; sigue siendo posible la infección derivada de la exposición a ambientes contaminados. Acudir a los mercados de aves de corral vivas es un factor de riesgo reconocido. Se cree que ha habido transmisión de persona a persona en algunos casos en los que hubo un contacto muy estrecho y prolongado entre un paciente muy enfermo y los cuidadores, que generalmente eran miembros de la familia. Esta observación parece indicar que las vías de transmisión pueden haber sido los aerosoles a escasa distancia, las gotitas o el contacto directo. Sin embargo, no se ha demostrado cuál es la posible

contribución de cada vía. Hasta la fecha no se ha publicado información que confirme la transmisión por el aire a larga distancia.

En cuanto a las infecciones por virus de la gripe porcina en los seres humanos, en la mayoría de los casos se ha mencionado la cercanía con cerdos enfermos o las visitas a lugares donde se exhiben cerdos. También ha habido transmisión de persona a persona, como entre los soldados en el brote de 1976 en Fort Dix y durante el brote de gripe A(H3N2)v del 2012 en Estados Unidos. Los estudios serológicos revelan una mayor prevalencia de anticuerpos contra el virus de la gripe porcina en las personas con exposición ocupacional a los cerdos en comparación con los sujetos testigo.

Los escasos datos relativos a la gripe aviar parecen indicar que los pacientes pueden seguir siendo infectantes hasta por 3 semanas, y quizá incluso más en el caso de los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., los que emplean corticosteroides). El período de transmisibilidad más largo registrado ha sido de 27 días después del inicio de la enfermedad, según reveló la detección del antígeno viral en las muestras respiratorias de un paciente.

## 9. Tratamiento

Fármaco	Fosfato de oseltamivir (inhibidor de la neuraminidasa)
Dosis	75 mg 2 v/d; es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.
Vía de administración	Oral
Otros fármacos	<p>Otros inhibidores de la neuraminidasa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Peramivir: 600 mg como dosis i. v. única para la gripe aguda y sin complicaciones; 600 mg i. v. 1 v/d durante 5-10 días en pacientes hospitalizados.</li><li>• Zanamivir: de 40 a &lt;80 kg, 40 mg como dosis única inhalada por vía oral; ≥80 kg, 80 mg como dosis única inhalada por vía oral para la gripe aguda y sin complicaciones</li></ul>

Duración	Cinco días; puede administrarse por plazos más largos en los pacientes graves o inmunodeprimidos.
Consideraciones especiales y observaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El tratamiento para todas las infecciones por virus de la gripe aviar debe iniciarse lo antes posible.</li> <li>• Si bien la mayoría de los virus aislados son sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa, se ha descrito resistencia entre los virus de linaje asiático A(H5N1) y A(H7N9).</li> </ul>

*Nota:* 1 v/d: una vez al día; 2 v/d: dos veces al día; i. v.: intravenoso, por vía intravenosa.

## 10. Prevención

- 1) Evitar la exposición a animales infectados o ambientes contaminados y controlar la propagación de la infección entre las poblaciones de animales domesticados son elementos fundamentales para proteger a los seres humanos de las infecciones por virus de la gripe de origen animal. Varios organismos nacionales e internacionales, como la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), han emitido directrices para controlar los brotes en los animales domesticados.
- 2) El intercambio rápido de información entre el sector agropecuario y las autoridades de salud resulta esencial para adoptar oportunamente las medidas de salud pública. La movilización social y la comunicación de los peligros dirigida a la población de alto riesgo de las zonas afectadas son medidas importantes para generar conciencia respecto a la enfermedad y para promover cambios de comportamiento protectores.
- 3) Se recomienda el uso de equipo de protección personal apropiado y la capacitación adecuada para las personas que tienen un alto riesgo de exposición a las aves infectadas. Tras una probable exposición, debe observarse a las personas asintomáticas al menos durante una semana para detectar los signos de enfermedad. A las personas que presenten síntomas se les realizarán análisis para confirmar la infección, se les administrarán antivirales y se les someterá a una



vigilancia estrecha.

- 4) Inmunización: se han autorizado varias vacunas contra la gripe aviar como parte de la preparación para una pandemia, incluida una vacuna contra el virus A(H5N1), aprobada por la FDA en el 2007, y una contra el virus A(H5N1) con el adyuvante AS03, aprobada por la FDA en el 2013. La producción de vacunas contra la gripe aviar se complica por una serie de factores. Entre ellos están las dificultades para lograr una inmunogenicidad adecuada; los problemas técnicos inherentes a cultivar virus sumamente patógenos en instalaciones de contención de bioseguridad cuando el virus de tipo salvaje también es letal en los huevos, y la evolución genética entre los virus de la gripe aviar circulantes, de modo que hay numerosos subtipos. Además, dentro de cada subtipo hay clados y subclados antigénicamente diversos. Debido a la inmunogenicidad inadecuada que ofrecen las preparaciones ordinarias de las vacunas del virus de la gripe aviar inactivado, es necesario administrar dosis de refuerzo tres semanas o más después de la dosis inicial. Además de las dosis de refuerzo, se han probado varios adyuvantes o inmunopotenciadores, como el alumbre, el AS03 y el MF59, aunque no todos han servido. Aún persiste la preocupación por la capacidad reactógena y por los efectos secundarios. Si bien algunos países están haciendo acopio de estas vacunas como parte de sus medidas de preparación para una pandemia, se desconoce la eficacia de estas vacunas para prevenir la infección por los virus de la gripe aviar y su capacidad para reducir la gravedad de la enfermedad. En algunos países se recomienda la vacunación contra la gripe estacional en ciertos grupos ocupacionales de alto riesgo expuestos a los animales, a fin de reducir el síndrome gripal causado por los virus de la gripe estacional. Tales vacunas no confieren una protección directa contra las infecciones por virus de la gripe de origen animal, pero pueden prevenir las coinfecciones por los virus de la gripe estacional y de origen animal, que podrían llevar al reagrupamiento genético y dar origen a virus con potencial pandémico. La OMS mantiene una lista de virus en proceso de investigación para vacunas que han superado las pruebas de inocuidad y serológicas pertinentes (véase: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/202103\\_zoonotic\\_vaccinevirusupdate.pdf](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/202103_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf)).

## 11. Consideraciones especiales

- 1) Notificación: la infección en los seres humanos por un subtipo nuevo del virus de la gripe A, confirmada en el laboratorio, o la infección por un virus de la gripe A cuyo subtipo no puede determinarse deben notificarse de inmediato a las autoridades nacionales y luego a la OMS. La notificación a la OMS es obligatoria, de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, ya que se considera que la

gripe humana causada por un subtipo nuevo puede constituir una emergencia de salud pública de importancia internacional. En Estados Unidos, la infección humana por un virus nuevo de la gripe A es una enfermedad de notificación obligatoria a nivel nacional desde el 2007.

- 2) Toda muestra de un paciente con presunta infección por un nuevo virus de la gripe A debe someterse de inmediato a análisis y remitirse a un laboratorio nacional de referencia, o bien a un centro colaborador o un laboratorio de referencia de la OMS para realizar pruebas de confirmación. Los centros colaboradores de la OMS prestan apoyo técnico para la vigilancia de la gripe, la preparación y la respuesta ante posibles epidemias. Puede obtenerse más información sobre los centros (en inglés) en: [http://www.Who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/collaborating\\_centres/en](http://www.Who.int/influenza/gisrs_laboratory/collaborating_centres/en).
- 3) La vigilancia permanente de los virus y las enfermedades que causan es fundamental para reconocer las infecciones en seres humanos debidas a virus de la gripe de origen animal, incluido el A(H5N1), y para determinar su capacidad de transmitirse eficientemente entre los seres humanos.
- 4) Gripe pandémica: la respuesta ante una pandemia de gripe debe planificarse en los niveles local, nacional e internacional; puede encontrarse orientación al respecto en el sitio web de la OMS: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68025>. También hay información similar en los sitios web de muchos gobiernos, como el de Estados Unidos: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/index.htm>.
- 5) Medidas en caso de epidemia:
  - Los médicos y los funcionarios de salud pública locales deben ser conscientes de que pueden producirse infecciones en seres humanos en los países que presentan brotes de gripe aviar en las aves de corral. El cuadro clínico de la infección por un virus de la gripe aviar es inespecífico y a menudo ha dado lugar a un diagnóstico inicial erróneo, especialmente en países tropicales donde las enfermedades febriles agudas endémicas son comunes. En el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan fiebre, neumonía atípica de evolución rápida y factores de riesgo epidemiológicos debe considerarse la infección por un virus de la gripe zoonótico.
  - Crear o utilizar una definición de caso y llevar a cabo una vigilancia activa en el entorno epidemiológico apropiado para

la detección temprana de los casos en seres humanos. Si aparece una infección o se tiene la firme sospecha de que se está produciendo, los miembros de la familia y los contactos cercanos deben someterse a observación médica, con registro diario de la temperatura, y se les practicarán análisis en cuanto presenten síntomas.

- Establecer un mecanismo para obtener rápidamente resultados de laboratorio fiables. Caracterizar el virus y determinar su sensibilidad a los antivirales es un factor importante para controlar la enfermedad.
- Entablar una buena comunicación entre el sector de la salud y el de sanidad animal.
- Brindar a la población en riesgo información acerca de la enfermedad y las medidas preventivas. Para que el mensaje se difunda eficazmente, puede ser necesaria la movilización social, que incluya campañas de sensibilización. Es esencial informar al público oportunamente.
- Recopilar información epidemiológica, clínica y de otro tipo para evaluar la situación. Si se observa una transmisión eficiente de persona a persona, debe considerarse poner en marcha una operación a gran escala para detener o limitar la propagación sostenida de la infección.

[B. Young]



### HEPATITIS VIRALES

ENFERMEDAD	CÓDIGO CIE-10
HEPATITIS A	CIE-10 B15
HEPATITIS B	CIE-10 B16
HEPATITIS C	CIE-10 B17.1