



Capítulo 48

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)

Manuel Ramón Chanovas Borrás
Manuel Martínez Maimó

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS) ha sido el responsable de la primera pandemia del siglo XXI, que se limitó mediante la aplicación de una respuesta global coordinada para contener la amenaza de la enfermedad. En este caso se ha demostrado el potencial de los viajes aéreos y la globalización en la diseminación de una enfermedad infecciosa emergente.

El SARS se originó en la provincia China de Guangdong y los primeros casos se reconocieron en noviembre de 2002. Hasta el 31 de julio de 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha confirmado 8.096 casos, con un número total de fallecidos de 774 pacientes y una mortalidad global del 9,6% en 29 países de los cinco continentes (Tabla 1). Posteriormente desde septiembre de 2003 hasta abril de 2004 se han reconocido casos aislados en Singapur (1), Taiwán-China (1), Pekín (7) y Guangdong-China (4). En los dos primeros el contagio se originó en la manipulación del virus con fines de investigación sin que se asociara una diseminación secundaria. En el brote de Pekín fueron contactos directos con el caso fuente, con el mismo antecedente epidemiológico (manipulación del virus), y en Guangdong los casos se detectaron entre diciembre de 2003 y enero de 2004, todos ellos de características leves, separados epidemiológicamente entre ellos y con supuesto contacto con animales infectados. Estos brotes son de considerable interés como modelos de posibles brotes de SRAS en el futuro.

La edad avanzada se asoció con una mayor tasa de mortalidad, al ser tan alto como 43 por ciento en pacientes de edad mayor de 60 años en Hong Kong en comparación con el 13 por ciento en los pacientes más jóvenes.

Los pequeños brotes que siguieron a la gran epidemia de SARS son de considerable interés como modelos de posibles brotes de SRAS en el futuro.

Dos brotes, que presumiblemente se originaron en laboratorios que trabajan con el coronavirus del SRAS, involucrados en un solo caso sin diseminación secundaria. En una tercera basada en el laboratorio brote que ocurrió en China en abril de 2004, hubo nueve casos en tres generaciones de contactos y una muerte. Un brote en cuarto lugar, en diciembre de 2003 y enero de 2004, consistió en cuatro casos relativamente leves y separada epidemiológicamente, todos en la provincia de Guangdong en el sur de China, y todos supuestamente en contacto con animales infectados, probablemente civetas de palmera.





Manejo de Infecciones en Urgencias

Tabla 1. OMS. Casos de SARS*

Área	Total	Edad media (rango)	Fallecidos ^a (%)	Número de casos importados (%)	Número de trabajadores de la salud afectados (%)	Fecha primer caso	Fecha caso
Australia	6	15 (1-45)	0	6 (100)	0 (0)	26-feb-2003	1-abr-2003
Alemania	9	44 (4-73)	0	9 (100)	1 (11)	9-mar-2003	6-may-2003
Canadá	251	49 (1-98)	43 (17)	5 (2)	109 (43)	23-feb-2003	12-jun-2003
Corea	3	40 (20-80)	0	3 (100)	0 (0)	25-abr-2003	10-may-2003
China	5.327	No aplicable	349 (7)	No aplicable	1.002 (19)	16-nov-2002	3-jun-2003
China, Hong Kong	1.755	40 (0-100)	299 (17)	No aplicable	386 (22)	15-feb-2003	31-may-2003
China, Macao	1	28	0	1 (100)	0 (0)	5-may-2003	5-may-2003
China, Taiwán	346 ^b	42 (0-93)	37 (11)	21 (6)	68 (20)	25-feb-2003	15-jun-2003
Francia	7	49 (26 - 61)	1 (14)	7 (100)	2 (29) ^c	21-mar-2003	3-may-2003
España	1	33	0	1 (100)	0 (0)	26-mar-2003	26-mar-2003
Estados Unidos	27	36 (0-83)	0	27 (100)	0 (0)	24-feb-2003	13-jul-2003 ^d
Indonesia	2	56 (47-65)	0	2 (100)	0 (0)	6-abr-2003	17-abr-2003
Irlanda	1	56	0	1 (100)	0 (0)	27-feb-2003	27-feb-2003
Italia	4	30,5 (25-54)	0	4 (100)	0 (0)	12-mar-2003	20-abr-2003
Kuwait	1	50	0	1 (100)	0 (0)	9-abr-2003	9-abr-2003
Malasia	5	30 (26-84)	2 (40)	5 (100)	0 (0)	14-mar-2003	22-abr-2003
Mongolia	9	32 (17-63)	0	8 (89)	0 (0)	31-mar-2003	6-may-2003
Nueva Zelanda	1	67	0	1 (100)	0 (0)	20-abr-2003	20-abr-2003
Filipinas	14	41 (29-73)	2 (14)	7 (50)	4 (29)	25-feb-2003	5-May-03
Reino Unido	4	59 (28-74)	0	4 (100)	0 (0)	1-mar-2003	1-abr-2003
Rumania	1	52	0	1 (100)	0 (0)	19-mar-2003	19-mar-2003
Rusia	1	25	0	No disponible	0 (0)	5-may-2003	5-may-2003
Singapur	238	35 (1-90)	33 (14)	8 (3)	97 (41)	25-feb-2003	5-may-2003
Sudáfrica	1	62	1 (100)	1 (100)	0 (0)	3-abr-2003	3-abr-2003
Suecia	5	43 (33-55)	0	5 (100)	0 (0)	28-mar-2003	23-abr-2003
Suiza	1	35	0	1 (100)	0 (0)	9-mar-2003	9-mar-2003
Tailandia	9	42 (2-79)	2 (22)	9 (100)	1 (11) ^d	11-mar-2003	27-may-2003
Vietnam	63	43 (20-76)	5 (8)	1 (2)	36 (57)	23-feb-2003	14-abr-2003
Total	8.096		774 (9,6)	142	1706 (21)	16-nov-2002	13-jul-2003^d

*1 noviembre 2002 a 31 de julio de 2003.

a. Incluye solamente los casos en los que la muerte se atribuye al SARS.

b. Hasta el 11 de julio de 2003, 325 casos fueron descartados en Taiwán, China. La información de laboratorio era escasa o incompleta en 135 descartados de los cuales fallecieron 101 fallecidos.

c. Incluidos trabajadores de la salud con adquisición de la enfermedad en otras áreas.

d. Debido a las diferencias en las definiciones de los casos, los Estados Unidos han reportado casos probables de SARS con inicio de la enfermedad después del 5 de julio de 2003.

Los virus del género coronavirus pertenecen a la familia de los *Coronaviridae* y se identificaron por primera vez en 1965. Causan infecciones respiratorias y gastrointestinales muy prevalentes en el hombre y en animales. Por lo general, los coronavirus infectan a una sola especie animal, o a especies íntimamente relacionadas, su presencia está muy extendida en el reino animal y es una causa frecuente del resfriado común en humanos (un tercio de los casos) pudiendo producir infecciones pulmonares en pacientes inmunocomprometidos y contextos epidemiológicos concretos como epidemias en recintos militares.





La gran agresividad del SARS contrasta con las especies conocidas hasta el momento de coronavirus en las que destaca como una de sus características más importantes una gran capacidad de mutación hecho que dificulta la previsión epidemiológica y el posible desarrollo de vacunas frente a los mismos.

CONCEPTOS

- **SARS:** síndrome respiratorio agudo grave.
- **Criterios epidemiológicos para el diagnóstico de SARS:** viaje (incluido el paso por un aeropuerto), en los 10 días previos al inicio de los síntomas, a un área con sospecha de transmisión local actual o pasada según listado de las regiones afectadas actualizado en las páginas de Internet de la OMS y del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), asociado a contacto estrecho, en los 10 días previos a la aparición de los síntomas, con una persona con sospecha o confirmación de SARS.
- **Caso sospechoso de SARS:** presencia de criterios epidemiológicos de SARS en persona que presenta fiebre alta ($T > 38^{\circ}\text{C}$), tos o disnea o dificultad respiratoria y radiografía de tórax consistentes en neumonía o signos compatibles con síndrome de distrés respiratorio del Adulto (SDRA), en ausencia de criterios de exclusión.
- **Caso confirmado de SARS:** caso sospechoso con resultados positivos de laboratorio para SARS.
- **Caso probable de SARS:** caso sospechoso que no ha podido confirmarse por técnicas de laboratorio en ausencia de criterios de exclusión.
- **Contacto íntimo SARS:** persona que ha convivido, o ha cuidado, o ha tenido contacto directo con las secreciones respiratorias o fluidos corporales de un caso sospechoso o probable de SARS.
- **Criterio de exclusión de SARS:** el criterio de exclusión es la presencia de un diagnóstico alternativo que explique la causa de la enfermedad o resultados serológicos negativos en la fase de convalecencia.
- **Brote:** agregación en tiempo y espacio de casos vinculados entre ellos epidemiológicamente.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La causa del SARS se determinó en una red internacional de laboratorios. Mediante estudios morfológicos y genéticos en muestras biológicas de pacientes identificaron un virus perteneciente a la familia *Coronaviridae* y al género coronavirus que presentaba una homología del 50-60% con los restantes coronavirus conocidos. La OMS declaró este virus en abril de 2003 como agente etiológico del SARS y lo denominó coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV).

En mayo de 2003 se determinó la secuencia genética del virus que permitió realizar estudios filogenéticos que demostraron que se trataba de un nuevo coronavirus que no se clasificaba en ninguno de los tres grupos que componen el género. Al mismo tiempo mediante modelos de experimentación animal se demostró que después de la inoculación del virus del SARS-CoV, éste producía un cuadro de neumonía intersticial, similar al SARS, aislándose de nuevo el virus a partir de muestras respiratorias, confirmando definitivamente que el SARS-CoV es el agente etiológico del SARS.

Estudios de anticuerpos en grupos de población sana indican que el SARS-CoV es un virus de reciente aparición al no haber circulado entre la población con anterioridad.

- **Población afectada:** la mayoría de los casos se han producido en adultos sanos, entre los que destaca personal sanitario en contacto con los enfermos, convivientes y contactos sociales próximos. Se han notificado pocos casos en niños en los que se ha observado una evolución de menor gravedad.

La transmisión nosocomial ha sido el hecho más llamativo del brote de SARS, siendo los trabajadores sanitarios el grupo de riesgo identificado más importante con un 21 % del total de los casos comunicados.





Manejo de Infecciones en Urgencias

- **Periodo de incubación:** el periodo de incubación medio es de 5 días con un rango de 2-10 días, si bien en algún caso el periodo de incubación ha sido superior.
- **Mecanismo de transmisión:** el principal modo de transmisión es por contacto próximo de persona a persona, por la exposición a aerosoles (intubación endotraqueal, broncoscopia y medicación en aerosol) o secreciones respiratorias de una persona infectada sintomática y por contacto directo de las mucosas de los ojos, nariz o boca con fluidos corporales de un enfermo con SARS.

Otros mecanismos posibles son la transmisión fecal-oral por fomites.

Se han comunicado de forma infrecuente casos de infecciones asintomáticas o ligeras que parecen no contribuir a la extensión del SARS entre humanos. Por el contrario, en pacientes gravemente enfermos, que presentan una elevada carga vírica, sí que se ha constatado una alta transmisión del virus, siendo el 10º día de evolución, por lo general, el momento de máxima carga vírica.

No se ha identificado ningún caso asociado al contacto con productos animales o materiales importados de las zonas afectadas por el SARS, por lo que no existen razones para pensar que éstos constituyan un riesgo para la salud pública.

- **Reservorio:** el SARS-CoV podría haberse originado en los animales, al igual que los más de 30 patógenos que se han conocido en las últimas décadas. La diferencia con el resto, es su eficiencia en la transmisión entre seres humanos.
- **Letalidad:** es variable en función de edad, sexo y presencia de otras enfermedades o tratamientos. La OMS ha estimado una letalidad que oscila entre el 0-50% según el grupo de edad: > 1% en < 25 años, 6% entre 25 y 44 años, 15% entre 45 y 64 años y > 50% en > 65 años.

EVALUACIÓN INICIAL

Valoración

- **Historia clínica:** en presencia de criterios epidemiológicos de SARS, las manifestaciones iniciales de SARS son inespecíficas. Generalmente la enfermedad comienza con una fase prodrómica, de 2 a 7 días de duración, que se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta ($T > 38^{\circ}\text{C}$) y malestar general, asociado en muchos casos a mialgias, escalofríos, cefalea, confusión, rash y sudores nocturnos. Algunos casos en esta fase inicial presentan síntomas respiratorios leves y algunos presentan diarrea.

A los 3-7 días del inicio de los síntomas comienza la fase de afectación respiratoria baja, con tos seca no productiva y/o disnea que puede acompañarse de hipoxia. Tos y diarrea pueden estar presentes en la primera semana de la enfermedad, pero son más frecuentes en la segunda semana.

A partir del 6º-7º día el 80-90% de los pacientes presentan mejoría clínica y el 10-20% progresan hacia una forma respiratoria grave desarrollando de forma rápida un distrés respiratorio con hipoxemia. El 70% de los pacientes graves presentan diarrea líquida abundante, sin productos patológicos. Estas formas graves son más frecuentes en pacientes de más de 40 años y en aquéllos que presentan patologías crónicas subyacentes.

En ancianos el cuadro puede ser de presentación atípica, con cuadros sin fiebre o de sepsis o neumonía bacteriana concurrente. En niños los casos han sido poco frecuentes y más leves. En embarazadas se sugiere un aumento de abortos y un aumento de la mortalidad materna al final del embarazo.

- **Exploración:** se vigilará la estabilidad hemodinámica (TA, FC, FR, T) y la función respiratoria (SatO_2).

Es necesaria una exploración física completa con especial consideración en la detección de signos de insuficiencia respiratoria.

- **Antecedentes:** es necesario hacer especial énfasis en conocer todos aquellos antecedentes que puedan suponer comorbilidad por el peor pronóstico en estos pacientes.





PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Hemograma y estudios de coagulación:** la linfopenia es común en la presentación de la enfermedad y progresa con el cuadro clínico. En la fase álgida de la enfermedad respiratoria el 50% de los pacientes presentan leucopenia, trombocitopenia o recuento de plaquetas bajo-normal, alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado (aTTP) y dímero D elevado de forma concomitante.
- **Bioquímica:** la LDH se encuentra frecuentemente elevada y se ha asociado con un peor pronóstico. Elevación de GOT, GPT y CPK son menos frecuentes. Alteraciones de Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ también se han descrito.
- **Radiografía de tórax PA y lateral:** puede ser normal en todo el curso de la enfermedad pero el 70-80% de los casos presentan cambios radiológicos precoces aún en ausencia de sintomatología respiratoria. Los cambios muestran una condensación desigual comenzando por una lesión periférica unilateral que progresa a lesiones múltiples o aspecto de vidrio esmerilado, que pueden presentar un patrón cambiante. En fases tardías puede evidenciarse neumotórax, complicación frecuente en pacientes sometidos a ventilación mecánica, neumomediastino, fibrosis subpleural y/o cambios quísticos. Adenopatías mediastínicas, cavitación y derrame pleural son infrecuentes.
- **TAC torácico:** es útil para la visualización de infiltrados retrocardiacos, pero no es por norma necesaria para el diagnóstico.
- **Diagnóstico virológico:** la estrategia se basa en el aislamiento del virus, en la observación de partículas víricas al microscopio electrónico, en la ampliación genómica mediante *Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction* (Transcripción Reversa - Reacción en Cadena de la Polimerasa o RT-PCR) y en la serología.
- **Cultivos:** el aislamiento del SARS-CoV en cultivo celular de muestras respiratorias es la técnica de referencia. Esta técnica está limitada a laboratorios de referencia que disponen de un nivel 3 de contención biológica.
- **Detección de SARS-CoV RNA mediante técnicas de ampliación genómica, RT-PCR:** son las técnicas más empleadas, ya que para la manipulación de muestras sólo es necesario el nivel 2 de seguridad biológica. Las muestras más adecuadas para el estudio son las respiratorias (exudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar), pero también puede aislarse el virus en heces, orina, biopsia renal y plasma concentrado por ultracentrifugación. Un resultado positivo ha de confirmarse en al menos dos muestras clínicas diferentes obtenidas simultáneamente (heces, exudado nasofaríngeo, etc.); o en dos o más muestras del mismo tipo obtenidas secuencialmente en el curso de la enfermedad; o dos pruebas diferentes o dos PCR repetidos, utilizando un extracto nuevo de RNA de la muestra clínica original, para cada una de las pruebas. La RT-PCR negativa no descarta la enfermedad y el resultado positivo en una sola determinación tampoco confirma el SARS-CoV.
- **Anticuerpos frente a SARS-CoV:** obtenidos en la fase aguda y/o 21-28 días después de la enfermedad. La identificación de seroconversión mediante una prueba de inmunofluorescencia o de enzoinmunoanálisis es la prueba de referencia para la confirmación retrospectiva de la infección por SARS-CoV. Se considera positiva si existe seroconversión o si se produce un incremento de 4 veces o más en los títulos de anticuerpos en la fase de convalecencia. La ausencia de anticuerpos en la fase de convalecencia descarta la infección por SARS-CoV.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

La OMS y el CDC han establecido la nomenclatura (ver definiciones) para la valoración del SARS. En nuestro entorno la sospecha de SARS, se efectuaría en base a la presencia de criterios





Manejo de Infecciones en Urgencias

epidemiológicos para el diagnóstico de SARS en persona con clínica compatible en ausencia de un diagnóstico alternativo que explique la causa de la enfermedad.

La confirmación de SARS en un caso sospechoso se debe efectuar mediante los estudios de laboratorio definidos para constatar la presencia de SARS-CoV, ya que de no existir esta confirmación se trataría de un caso probable de SARS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los pacientes con sospecha clínica de SARS, hasta que se confirma el diagnóstico de SARS-CoV, es preciso también descartar otras causas de neumonía comunitaria, sobre todo las originadas por gérmenes atípicos o intracelulares.

POSIBLES COMPLICACIONES

Un 20-25% de los pacientes requiere ingreso en UCI y un 10-15% precisan intubación oro-traqueal, por un cuadro compatible con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Hasta el ingreso en UCI transcurre una media de 7 días.

El cuadro clínico en las formas más graves se presenta en forma de fracaso respiratorio, en ocasiones asociado a deterioro hemodinámico leve, sin presentar, por lo general, disfunción multiorgánica.

TRATAMIENTO

- **Medidas generales de tratamiento sintomático:** antitérmicos para el control de la fiebre, hidratación enteral o parenteral, oxígeno administrado con mascarilla o gafas nasales en presencia de hipoxemia y ventilación mecánica invasiva o no invasiva en presencia de insuficiencia respiratoria. Hay que tener presentes en todos los casos la aplicación de las medidas pertinentes para el control y prevención de la transmisión nosocomial del SARS-CoV.
- **Antivíricos:** no existen estudios controlados que demuestren la efectividad de ningún tratamiento, de todos modos se han utilizado diversas pautas de tratamiento antivírico en estos pacientes:
 - La ribavirina, utilizada inicialmente, en dosis no tóxicas ha sido ineficaz en estudios *in vitro* frente SARR-CoV y no ha demostrado un efecto antiviral substancial mediante estudios de carga viral *in vivo*, queda para el debate el posible papel inmunomodulador que sugieren algunos autores que puede desempeñar.
 - Oseltamivir (Tamiflu®, inhibidor de la neuramidasa): no se recomienda su uso por no haber demostrado su eficacia.
 - Inhibidores de proteasas: la combinación lopinavi-ritonavir (Kaletra®) usado en el tratamiento del VIH. Se ha utilizado en combinación con ribavirina y corticoesteroides y los resultados obtenidos sugieren que su uso reduce la mortalidad y la necesidad de intubación en pacientes diagnosticados de SARS si se inicia precozmente.
- **Interferón:** estudios *in vitro* frente a SARS-CoV han mostrado prometedores resultados con interferón beta, en todo caso muy superiores a los efectuados con interferón alfa y iota.
- **Glicirricina** (extracto de raíz de regaliz): utilizada por la medicina tradicional china para el tratamiento de estos pacientes, ha mostrado su eficacia *in vitro*.
- **Inmunoglobulinas:** se han utilizado diversas pautas de tratamiento con inmunoglobulina humana con eficacia incierta. Una de las pautas utilizadas ha sido el tratamiento con plasma de pacientes en fase de convalecencia con resultados prometedores; se sugieren como responsables de este efecto beneficioso inmunoglobulinas neutralizantes presentes en este plasma que son capaces de limitar el incremento de la carga viral y, por tanto, de la enfermedad.
- **Corticoides:** existen estudios que combinan el uso de interferón alfa y corticoides que no





Infecciones víricas respiratorias

muestran efectos adversos. Otros autores han comunicado que el tratamiento con corticoides se ha mostrado útil en casos de empeoramiento clínico, de los infiltrados pulmonares y de la función respiratoria. A pesar de los argumentos que sustentan su uso persisten dudas razonables sobre el momento del inicio del tratamiento, así como de las dosis más adecuadas y por su posible efecto sobre la presencia de sobreinfecciones bacterianas o fúngicas.

- **Otros inmunomoduladores:** el papel y la eficacia de timosina alfa 1, factor de necrosis tumoral, ciclofosfamida, aziatropina, ciclosporina y talidomida, no se han precisado hasta el momento.
- **Antibióticos:** las diferentes pautas de tratamiento establecidas, a pesar de tratarse de un proceso vírico, han recomendado el tratamiento con los antibióticos de uso habitual en la neumonía atípica mientras se confirma la presencia de SARS-CoV. En este supuesto está indicada la utilización de quinolonas (moxifloxacino o levofloxacino) o macrólidos (claritromicina, eritromicina, azitromicina) según las pautas y dosis recomendadas en el capítulo específico.

PROFILAXIS, CUARENTENA Y MEDIDAS DE CONTROL DE LA TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Las medidas de coordinación internacional efectuadas por la OMS han jugado un papel fundamental para el control de la epidemia por SARS-CoV y han estado encaminadas a lograr una rápida identificación de los casos, el aislamiento inmediato con medidas estrictas de control de la infección y el establecimiento de medidas de cuarentena de los contactos. Otro aspecto destacable han sido los consejos a los viajeros sobre el SARS, en cuanto a la sintomatología de la enfermedad y a la comunicación sistemática de las regiones con transmisión local de SARS y, por tanto, de riesgo para los viajes internacionales.

- **Cuarentena:** son considerados contactos próximos los familiares, amigos o trabajadores de la salud, que conviven con el caso sospechoso de SARS o que han tenido contacto directo con secreciones respiratorias u otros fluidos corporales de un caso clínico de SARS sintomático. Estos contactos deben ser identificados y sujetos a cuarentena hasta que se descarte el SARS.

La cuarentena consiste en limitar la movilidad de los contactos próximos con el fin de detectar lo más precozmente la aparición de síntomas y la duración de la misma ha de coincidir con el periodo máximo de incubación de la enfermedad, es decir, 10 días. En todo caso han de ser informados sobre la clínica, mecanismos de transmisión del SARS y las medidas preventivas, así como efectuar educación sanitaria sobre medidas higiénicas y de etiqueta respiratoria (lavado de manos, utilización de pañuelos de papel, taparse las vías respiratorias al toser o estornudar, etc.) y facilitar, si fuera necesario, soporte social y de intendencia. Se les indicará la necesidad de determinación de temperatura corporal un mínimo de 2 tomas al día y se procederá a una vigilancia activa mediante contacto telefónico o visita domiciliaria diaria, dejando un número de teléfono para comunicarse si se produce alguna incidencia. En caso de aparecer clínica compatible con SARS contactarán telefónicamente con el personal de soporte y se confinarán en una habitación separada de la casa, previa aplicación de una mascarilla quirúrgica, en espera del traslado al centro hospitalario. En este caso también será necesaria la desinfección del material manipulado y retirar los residuos contaminados del domicilio (pañuelos, etc.).

También se recomiendan 10 días de cuarentena domiciliaria después del alta hospitalaria a los pacientes diagnosticados de SARS, durante los cuales deberán utilizar mascarilla quirúrgica en presencia de otras personas, no compartirán utensilios personales, desinfectarán las superficies contaminadas con fluidos corporales con desinfectantes tipo lejía y el material desechable se eliminará de forma convencional cerrando la bolsa correctamente antes de depositarla en los contenedores. Durante estos 10 días los convivientes deben utilizar mas-





Manejo de Infecciones en Urgencias

carillas, guantes para manipular los objetos personales o fluidos, lavado cuidadoso de manos con agua y jabón, antes y después del contacto, y han de dormir en habitaciones separadas a pesar de que no hay razones para limitar sus movimientos dentro y fuera del domicilio.

- **Medidas de control de la transmisión nosocomial:** a todo paciente con sospecha o diagnóstico de SARS se le aplicarán medidas de aislamiento en habitaciones con presión negativa, ventanas cerradas y sistema de ventilación independiente y deberá utilizar mascarilla quirúrgica mientras esté sintomático. Ha de utilizarse exclusivamente material desechable para el cuidado del enfermo y éste se eliminará mediante sistemas de seguridad biológica. Las muestras de laboratorio, a excepción de la sangre, se manipularán en laboratorios con nivel 3-2 de bioseguridad y es necesaria la desinfección de superficies en la habitación de los pacientes con desinfectantes de amplio espectro.

El personal sanitario ha de utilizar medidas de protección frente a la transmisión aérea con mascarilla de protección respiratoria que cumpla estándares europeos EN149:2001 del tipo FFP2, protección de contacto con guantes desechables, batas impermeables, gorros y gafas de protección ocular y un cuidadoso lavado de manos antes y después de mantener un contacto con el paciente.

Es preciso tener un cuidado especial en las medidas de protección ante la aplicación de terapéuticas o intervenciones que puedan producir aerosoles como el uso de nebulizaciones, fisioterapia torácica, broncoscopia, gastroscopia o intubación orotraqueal, mediante la aplicación de medidas extraordinarias de seguridad que pueden incluir sistemas de respiración autónomos.

INDICACIONES DE INGRESO HOSPITALARIO

Todos los enfermos con sospecha de SARS deben ser ingresados en el hospital, con las medidas necesarias de aislamiento y de control de la transmisión nosocomial.

La hospitalización se efectuará en habitaciones individuales y preferentemente con presión negativa y deberán permanecer aislados mientras sean sintomáticos o se descarte el SARS.

Los contactos asintomáticos deberán ser sometidos a medidas de cuarentena con control domiciliario de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- PEIRIS J, YUEN K, OSTERHAUS A, STÖHR K. THE SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME. N ENGL J MED 2003;349(25):2431-41.
- HUI DS, CHAN MC, WU AK, NG PC. SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS): EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL FEATURES. POSTGRAD MED J. 2004 Jul;80(945):373-81.
- POUTANEN SM, LOW DE. SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME: AN UPDATE. CURR OPIN INFECT DIS. 2004 Aug;17(4):287-94.
- CHENG VC, LAU SK, WOO PC, YUEN KY. SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS AS AN AGENT OF EMERGING AND REEMERGING INFECTION. CLIN MICROBIOL REV. 2007 Oct;20(4):660-94.
- CLERI DJ, RICKETTI AJ, VERNALEO JR. SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS). INFECT DIS CLIN NORTH AM. 2010 Mar;24(1):175-202.

Direcciones de Internet

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), SARS: [HTTP://WWW.CDC.GOV/SARS/INDEX.HTML](http://www.cdc.gov/sars/index.html). (PÁGINA CONSULTADA 12/03/12).
- DROSTEN C., CHUN-WING LAU A., PREISER W., KIT-YING SO L., YIN-CHUN YAM L. SARS- REFERENCE 10/2003. KAMPS AND HOFFMANN ED. 3ª EDICIÓN OCTUBRE 2003. FLYING PUBLISHER. [HTTP://WWW.SARSREFERENCE.COM/](http://www.sarsreference.com/). (PÁGINA CONSULTADA 12/03/12).
- [HTTP://EMEDICINE.MEDSCAPE.COM/ARTICLE/237755-OVERVIEW](http://EMEDICINE.MEDSCAPE.COM/ARTICLE/237755-OVERVIEW). SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS). (PÁGINA CONSULTADA 12/03/12).
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. SARS: [HTTP://WWW.WHO.INT/CSR/SARS/EN/](http://www.who.int/csr/sars/en/). (PÁGINA CONSULTADA 12/03/12).
- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN CASO DE SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS) O SUS CONTACTOS. [HTTP://WWW.OSANET.EUSKADI.NET/R85-13864/ES/CONTENIDOS/INFORMACION/PROTOCOLOS_EPIDEM/ES_4328/ADJUNTOS/SRAS_PROTOCOLO.PDF](http://www.osanet.euskadi.net/r85-13864/es/CONTENIDOS/INFORMACION/PROTOCOLOS_EPIDEM/ES_4328/ADJUNTOS/SRAS_PROTOCOLO.PDF). (PÁGINA CONSULTADA 12/03/12).
- WHO GUIDELINES FOR THE GLOBAL SURVEILLANCE OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS). UPDATED RECOMMENDATIONS, OCTOBER 2004. [HTTP://WWW.WHO.INT/CSR/SARS/GUIDELINES/EN/](http://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/). (PÁGINA CONSULTADA 12/03/12).





Capítulo 49

GRIPE

Fernando González Romo
Francisco J. Candel González
Juan José Picazo de la Garza

CONCEPTOS

- **Gripe:** es una enfermedad infecciosa, causada por un ortomixovirus, conocido como virus de la gripe (*influenza* en inglés), que afecta a todos los grupos de edad y toda la población es susceptible de padecer la enfermedad. El curso de la enfermedad está condicionado por la edad, inmunización previa, características del virus y comorbilidad. Es una enfermedad altamente contagiosa, que se transmite fácilmente de persona a persona, que causa epidemias anualmente por cambios menores en los virus y ocasionalmente pandemias que se repiten cíclicamente con la aparición de nuevos subtipos virales.
- **Epidemia gripal:** situación de aparición súbita de enfermedad de la gripe, que ataca un gran número de individuos que habitan una región determinada. Para que una enfermedad sea considerada epidemia, la cantidad de afectados debe superar el número habitual de casos esperados (del griego *epi*: sobre y *demos*: pueblo).
- **Pandemia gripal:** situación sanitaria global de la enfermedad de la gripe, donde ésta se extiende a través de varios países y continentes, traspasa todas las fronteras, supera el número de casos esperados y persiste en el tiempo (del griego *pan*: todo, *demos*: pueblo). Para que una pandemia comience deben darse tres condiciones:
 - Debe aparecer un nuevo subtipo de gripe que no haya circulado previamente entre seres humanos.
 - El nuevo subtipo debe ser capaz de provocar enfermedad en el ser humano.
 - El virus debe ser capaz de transmitirse con facilidad de un ser humano a otro.
- **Fases de pandemia:** establecidas por la OMS, determinan en todo momento la situación con relación a la presencia de virus potencialmente pandémicos. Contempla los periodos interpandémicos, de alerta pandémica y de pandemia, que a su vez se dividen en un total de 6 fases (Tabla 1).

ETIOLOGÍA

La gripe está causada por virus de la familia *Orthomyxoviridae* que, constituida por virus ARN de genoma segmentado, incluye cinco géneros: *Influenzavirus A, B, C, Thogotovirus* e *Isavirus*. Las diferencias entre géneros se basan principalmente en características estructurales (genoma y antígenos de superficie) y biológicas. Sus huéspedes son el hombre y animales vertebrados.



Manejo de Infecciones en Urgencias

Tabla 1. Fases y periodos de pandemia gripal definidos por la OMS

Periodo interpandémico		Periodo de alerta pandémica			Periodo pandémico
No se ha detectado ningún subtipo nuevo* en humanos	Existe subtipo en animales que comporta riesgo para los humanos	Detección de infección humana por subtipo nuevo*	Pequeñas agrupaciones en humanos. Transmisión localizada	Grandes agrupaciones en humanos. Transmisión localizada	Incremento substancial de la transmisión en población humana
Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5	Fase 6

* Subtipo que no ha circulado durante varias décadas en humanos, frente al cual la gran mayoría de la población no tiene inmunidad.

En virología clínica humana los géneros *Influenzavirus A* y *B* son los de mayor relevancia. Ambos están constituidos por ARN monocatenario de 8 segmentos y, entre otros componentes, por dos espículas glicoproteicas en su membrana de envoltura: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) que constituyen el 40% y el 5%, respectivamente, de las proteínas del virus y son antígenos mayores virales (H y N). La HA es la principal responsable de la infectividad del virus de la gripe y resulta muy importante en las etapas iniciales de la infección vírica actuando como receptor de unión de las células del epitelio respiratorio, entre otras, y participando en la adhesión, fusión de membranas celular y vírica y en la penetración vírica. La NA, por su parte, es fundamental para la replicación del virus gripal interviniendo en la liberación del virus desde la célula infectada y facilitando, por tanto, su difusión a otras células.

Los virus gripales B sólo presentan un subtipo antigénico. En cambio, en los virus gripales A se han descrito 16 subtipos de HA (H1-H16) y 9 de NA (N1-N9) todos ellos identificados en virus de origen aviar y muchos en mamíferos, pero tan sólo tres subtipos de HA (H1, H2 y H3) y dos de NA (N1 y N2) han formado parte de virus responsables de la gripe humana estacional y pandémica. Los distintos subtipos antigénicos de virus gripal A se clasifican en relación a las combinaciones entre los subtipos de HA y NA. De las 144 teóricas combinaciones (no todas son biológicamente posibles) muchas se han identificado en animales, pero tan sólo cuatro han sido los subtipos circulantes predominantes en el hombre: H1N1, H1N2, H2N2 y H3N2. Entre el año 1994 y 2005 el subtipo H3N2 representaba el 90,6% del total, pero desde el año 2009 con la emergencia, y diseminación, del virus pandémico H1N1 esta distribución se ha modificado pues si bien durante ese periodo representaba el 8% desde el año 2009 al 2011 constituye más del 90% de los virus circulantes. Entre los subtipos antigénicos de reservorio aviar que se han aislado esporádicamente en humanos, y que carecen de capacidad de transmisión interhumana, se encuentran H5N1, H7N7, H7N2, H7N3 y H9N2. De éstos el que más preocupa es el subtipo H5N1 por ser el que presenta casos de infección más grave desde que se identificara en el año 1997 por primera vez en Hong Kong. De cada uno de los subtipos antigénicos, a su vez, existen numerosas cepas variantes menores debido al proceso de deriva antigénica.

La nomenclatura completa de los virus sigue el siguiente orden: tipo de virus; huésped animal (sólo si se trata de una cepa de origen animal); lugar de origen geográfico; número de laboratorio de la cepa; año de aislamiento; y entre paréntesis la descripción antigénica del subtipo de HA y NA (sólo si se trata de un virus gripal A). Ejemplos: *B/Arizona/163/05*, *C/Yamagata/21/04*, *A/chicken/Guangdong/191/04 (H5N1)*, *A/California/7/2009 (H1N1)*.

EPIDEMIOLOGÍA

La gripe es una de las más habituales enfermedades infecciosas respiratorias y un importante motivo de aumento de la demanda asistencial en los servicios de Urgencias, consultas ambulatorias e ingresos hospitalarios todos los años.

El virus, de reservorio animal, puede afectar a individuos de cualquier edad. Muestra un patrón estacional de predominio invernal (meses de diciembre a marzo en el hemisferio norte y de abril





a septiembre en el hemisferio sur) en los países de clima templado debido a que la transmisión del virus se ve favorecida por su mayor estabilidad en condiciones de baja humedad y temperatura, así como por la mayor actividad de la población en espacios cerrados. El contagio tiene lugar por contacto directo persona a persona a través de las secreciones respiratorias o por el contacto indirecto con superficies contaminadas donde el virus puede sobrevivir durante horas. La enfermedad aparece bruscamente, alcanza un pico de incidencia a las 2-3 semanas y suele tener una duración de 6-8 semanas.

La gripe se suele presentar cada año en forma de endemia o de epidemias de mayor o menor intensidad (gripe estacional o *interpandémica*). Tienen lugar por los “cambios antigénicos menores”, o “deriva antigénica” (*antigenic drift*), generados por las mutaciones puntuales en los genes de las proteínas de superficie, especialmente el gen de la HA. Los cambios en estas variantes de las cepas circulantes el año anterior favorecen la evasión a la respuesta inmunitaria del virus pues los anticuerpos existentes fracasan en su control. Aunque existe mucha variabilidad interanual, las epidemias suelen afectar entre el 10-20% de la población con mayores tasas de ataque entre los niños y elevada mortalidad entre las personas de edad avanzada y con patologías crónicas.

Cuando el cambio en la HA, o en la NA, del virus es mayor, fruto de la transmisión interespecies o por la mezcla de genes virales, suele aparecer un nuevo subtipo viral por el fenómeno conocido como “cambio antigénico” o “cambio mayor” (*antigenic shift*). En estos casos se puede producir una pandemia especialmente si no existe ningún tipo de inmunidad previa frente al nuevo virus y si tiene capacidad para distribuirse rápidamente y de forma mantenida de persona a persona. Las pandemias son infrecuentes (tres durante el siglo XX y se estiman 11 en los últimos 300 años) pero son de mayor gravedad al no existir inmunidad previa y afectar a una gran parte de la población. En el año 2009 surgió un nuevo subtipo de virus gripal A H1N1 de origen porcino que ocasionó la primera pandemia del siglo XXI (la anterior -denominada gripe de Hong Kong H3N2- se produjo 40 años antes). Esta pandemia generó inicialmente una alta tasa de mortalidad entre personas jóvenes sin factores de riesgo (el 25-50% de los pacientes hospitalizados o fallecidos no presentaron comorbilidad). El número de casos se disparó a nivel mundial pero la mayoría fueron moderados y autolimitados con una tasa de letalidad menor del 0,5%. Menos del 10% de los casos se produjeron en adultos mayores de 60 años probablemente debido a la presencia de anticuerpos previos frente a otros H1N1 que generaron protección cruzada. Entre los principales factores de riesgo se encontraron la obesidad, tabaquismo, embarazadas infectadas por el VIH y enfermos crónicos.

EVALUACIÓN: ANAMNESIS

La gripe es una enfermedad de aparición brusca (tanto que algunos pacientes identifican incluso la hora de comienzo) tras un periodo de incubación de 24-72 horas. Inicialmente los síntomas son de tipo sistémico, del aparato respiratorio y digestivos.

Estado general: quebrantamiento general con astenia y anorexia intensas.

Fiebre: presente en más del 90% de los casos. Sensación distérmica, fiebre alta de 38-39°C con o sin escalofríos. Pueden presentar picos de hasta 41°C en las primeras 12 horas. Sigue un patrón continuo (intermitente con los antitérmicos). La duración de la fiebre es de 1 a 8 días con una media de 3,5 días y, en ocasiones, tiene una presentación bifásica.

Dolor generalizado: cefalea intensa frontal u holocraneal de inicio tras la fiebre, mialgias de predominio en extremidades y musculatura dorsal y lumbar (en los niños son más señaladas en los gemelos) y poliartralgias.

Síntomas respiratorios: tos generalmente no productiva, dolor retroesternal urente, odinofagia (a veces tan intensa que se asemeja a sensación de clavo en la garganta), afonía, rinorrea y sensación de obstrucción nasal. Los síntomas respiratorios suelen ser menos intensos que las manifestaciones sistémicas y aparecen cuando decrecen éstas.

Síntomas digestivos: en algunos brotes epidémicos se asocia con síntomas digestivos muy llamativos en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.



Manejo de Infecciones en Urgencias

Otras manifestaciones clínicas: mialgias en los músculos óculo-motores, fotofobia, lagrimeo y sensación de quemazón conjuntival.

Los recién nacidos pueden presentar clínica poco específica con rechazo de alimento y bronquiolitis. En los menores de 6 meses son frecuentes los vómitos y la diarrea. En los menores de 4 años es frecuente (50%) la somnolencia y letargia, con síndrome sistémico especialmente intenso y postrante. En los ancianos puede faltar la fiebre, se suelen dar síntomas atípicos (desorientación, confusión) y presentan mayor tendencia a las complicaciones.

Este cuadro generalmente es benigno y autolimitado. El periodo de máxima intensidad dura de 3-5 días, pero la astenia y la tos pueden persistir hasta 1 ó 2 semanas e incluso más.

La gripe es una infección respiratoria que comparte síntomas con otros virus como adenovirus, enterovirus, paramyxovirus, rinovirus o coronavirus con los cuales se debe establecer el diagnóstico diferencial. Se han propuesto modelos de predictores clínicos cuya sensibilidad es muy variable y dependiente de factores como la prevalencia de gripe, edad, comorbilidad, cobertura de vacunación y duración de los síntomas antes de la consulta (Tabla 2).

Tabla 2. Modelos de predictores clínicos para el diagnóstico de la gripe

Regla	Variables	Sensibilidad %	Especificidad %	LR+	LR-	LR+/-LR
Tos, cefalea y faringitis						
<i>Friedman and Attia, 2004</i>	Tos, cefalea, faringitis	80	78	3,7	0,26	14,2
Fiebre y tos						
<i>Govaert et al, 1998</i>	Fiebre (> 38,0°C) y tos	30	94	5,0	0,74	6,8
<i>Monto et al, 2000</i>	Fiebre (≥ 37,8°C) y tos	64	67	1,94	0,54	3,6
<i>Stein et al, 2005</i>	Fiebre (≥ 37,8°C) y tos	40	92	5,1	0,7	7,3
<i>Van den Dool et al, 2008</i>	Fiebre (> 38,3°C) y tos	42	90	4,2	0,64	6,5
<i>Michiels et al, 2011</i>	Fiebre (> 37,8°C) y tos			2,26	0,34	6,65
Fiebre, tos e inicio agudo						
<i>Govaert et al, 1998</i>	Fiebre (> 38,0°C), tos e inicio agudo	27	95	5,9	0,76	7,8
<i>Monto et al, 2000</i>	Fiebre (≥ 37,8°C), tos e inicio agudo	63	68	1,95	0,54	3,6
<i>Walsh et al, 2002</i>	Fiebre (≥ 38,0°C), tos y duración <7 días	78	73	2,9	0,3	9,7
<i>Stein et al, 2005</i>	Fiebre (≥ 37,8°C), tos y duración ≤ 48 horas	75	89	6,5	0,3	21,7
Fiebre, tos, expectoración 1º día y contacto con enfermo						
<i>Michiels et al, 2011</i>	Fiebre (> 37,8°C), tos, Expectoración 1º día y Contacto con persona con cuadro gripal			3,35	0,26	12,88

LR: Likelihood ratio (cociente de verosimilitud)

EVALUACIÓN: EXPLORACIÓN

Se pueden apreciar signos de la expresión de la fiebre como el eritema, piel caliente y seca, rubefacción facial y taquicardia. La faringe aparece normal contrastando con el dolor que siente el paciente. Los ojos se pueden presentar enrojecidos y húmedos. En el 10-15% de pacientes (especialmente en los jóvenes) podemos encontrar pequeños ganglios cervicales dolorosos a la palpación. La auscultación pulmonar suele ser negativa o mostrar roncus aislados y sibilancias en el 10% de los casos.



EVALUACIÓN: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En general, las pruebas complementarias dependerán de la individualización de cada caso según la comorbilidad y situación de cada paciente para valorar su estado general y descartar otras posibilidades diagnósticas en el diagnóstico diferencial y las propias complicaciones de la enfermedad de la gripe.

Pruebas analíticas (hemograma, estudio de coagulación y bioquímica): no muestran alteraciones específicas por lo que no está indicada su realización sistemática.

Pruebas de imagen (radiografía de tórax): no está indicada, a no ser que sospechemos una neumonía vírica primaria o bacteriana secundaria.

Pruebas microbiológicas: su importancia se está resaltando en los últimos años. A parte de su valor crítico para la vigilancia epidemiológica y para el desarrollo de las vacunas, el diagnóstico microbiológico puede resultar esencial en determinados casos de la práctica clínica para establecer claramente las características diferenciales de la enfermedad, evitar el consumo innecesario de antibióticos, evaluar la necesidad de tratamiento antiviral, evitar y describir las complicaciones que de ella se puedan derivar, especialmente en los pacientes de edad más avanzada, y estimar los recursos, estrategias y programas necesarios para controlar un brote nosocomial, una epidemia en la comunidad o combatir la enfermedad cada año. En el contexto de una posible pandemia, la rápida detección de los primeros casos puede resultar fundamental de cara a establecer las medidas oportunas para evitar la rápida extensión de la enfermedad y para poder disponer de vacunas lo antes posible, aunque de cara al tratamiento de los pacientes su valor no sea tan relevante, salvo para evaluar la respuesta al mismo.

Las principales pruebas microbiológicas se describen en la Tabla 3. Entre todas ellas en los servicios de Urgencias llaman la atención las pruebas más rápidas que pueden requerir tan sólo de 10-30 minutos. Se presentan en kits comerciales muy sencillos y en conjunto se conocen como pruebas "point-of-care" o de "diagnóstico inmediato" o de "cabecera del enfermo". Se basan en la detección de antígenos virales (habitualmente nucleoproteínas). Desgraciadamente aún resultan más caras y con una sensibilidad, aunque muy variable de una a otra, que ronda entre 59-93%, con una especificidad entre el 65-100%. Los distintos test disponibles pueden detectar uno, o ambos, tipos de virus de la gripe (A o B), sin embargo no pueden diferenciar entre los distintos subtipos que infectan al hombre ni entre los subtipos de gripe aviaria.

Tabla 3. Principales pruebas de laboratorio microbiológico para el diagnóstico de la infección por el virus de la gripe

Prueba	Sensibilidad	Duración	Ventajas	Inconvenientes
Diagnóstico directo: pruebas rápidas				
Inmunofluorescencia	60-100%	2-4 horas	Rápidos resultados Permite valorar la calidad de la muestra Posible detección de otros virus respiratorios	Laboriosa Interpretación subjetiva Necesidad de microscopio de fluorescencia No permite aislamiento viral
Diagnóstico inmediato, Point-of-care (EIA, IC, otras)	59-93%	15-30 minutos	Rápidos resultados Escasos requerimientos técnicos No necesario el transporte de la muestra	Costosa Baja sensibilidad Posibles falsos positivos No permite aislamiento viral Influencia del momento de temporada





Manejo de Infecciones en Urgencias

Tabla 3. Principales pruebas de laboratorio microbiológico para el diagnóstico de la infección por el virus de la gripe (Cont.)

Prueba	Sensibilidad	Duración	Ventajas	Inconvenientes
Diagnóstico directo:				
pruebas rápidas				
PCR-RT	Casi 100%	< 24 horas (4-6 h)	Muy sensible y específica Poco dependiente de la calidad de la muestra Permite tipificación y subtipificación Análisis molecular Posible detección de otros virus respiratorios	Costosa Requiere personal especializado Potencial contaminación cruzada Pérdida de nuevas variantes No permite aislamiento viral
Cultivo				
Cultivo convencional	Casi 100%	4-6 días	Muy sensible y específica Permite aislamiento viral para caracterización Posible detección de nuevas variantes Posible detección de otros virus respiratorios	Dependiente de la calidad de la muestra Lenta Laboriosa Equipamiento especializado
Cultivo-Centrifugación (Shell vial)	56-100%	1-4 días	Más rápida que el cultivo convencional Más barata que el cultivo convencional	Menos sensible que el cultivo convencional Pérdida de nuevas variantes
Diagnóstico indirecto				
Serología (IH, FC, EIA, TN, IF)	Casi 100%	1-3 semanas	Útil si no se obtuvieron, o se hizo demasiado tarde, muestras	Retraso en el diagnóstico Laboriosa Necesidad de 2 muestras separadas Variable sensibilidad y especificidad

EIA: enzimoimmunoensayo; IC: inmunocromatografía; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa; IH: inhibición de la hemaglutinación; FC: fijación del complemento; TN: test de neutralización; IF: inmunofluorescencia

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático: la gripe no suele precisar tratamiento específico y, por lo general, es suficiente el reposo, la ingesta abundante de líquidos y el tratamiento sintomático con analgésicos y antitérmicos: paracetamol 500-1.000 mg/6-8 horas, ibuprofeno 600 mg/8 horas o AAS 0,5-1 g/8 horas. El AAS está contraindicado en menores de 18 años.

Tratamiento antiviral: el uso sistemático de antiviricos en el tratamiento de la gripe común no está indicado, excepto en casos graves (neumonía vírica), pacientes con importantes factores de riesgo y en brotes de infección nosocomial por virus de la gripe por virus influenza A en instituciones cerradas sin adecuada cobertura vacunal. Existen 4 antiviricos específicos frente a los virus gripales que pertenecen a dos grupos: inhibidores de la proteína M2 (aminas cíclicas) y los inhibidores de la neuramidasa. Deben administrarse en las primeras 48 horas de los síntomas y pueden reducir la duración y gravedad de la gripe así como el riesgo de complicaciones y de muerte.

Inhibidores de la proteína M2 (aminas cíclicas o adamantanos): amantadina y rimantadina (no comercializada en España). Activos sólo frente a virus de la gripe A, no están recomen-



Infecciones víricas respiratorias

dados actualmente para tratamiento ni quimioprofilaxis, ya que los estudios de susceptibilidad en virus circulantes han detectado altos niveles de resistencia. Esta recomendación se mantendrá hasta que se recupere de nuevo la sensibilidad.

Inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir (Relenza®) y oseltamivir (Tamiflu®) (Tabla 4). Están indicados en el tratamiento de enfermedad por virus de la gripe A y B. Si se administran en las primeras 24-48 horas desde el inicio del cuadro clínico reducen la sintomatología en 2 días. Está limitado el uso a mayores de 1 año para el oseltamivir y mayores de 7 años para el zanamivir. El primero se administra vía oral y zanamivir en forma inhalada, gracias a lo cual se alcanzan altísimas concentraciones en el tracto respiratorio, el efecto inhibitorio comienza en apenas 10 segundos y sólo un 5-20% de la dosis pasa a circulación sistémica. Desgraciadamente, se han descrito casos de broncoespasmo y está contraindicado en pacientes con asma y EPOC. En pacientes graves se ha utilizado por vía intravenosa con buenos resultados. Peramivir y laninamivir están aún en ensayo clínico fase III, aunque su uso se ha autorizado en Japón y Corea del Sur. Con el primero, durante la pandemia se consiguieron porcentajes de supervivencia en adultos muy graves de 77% a los 14 días y del 59% a los 56 días. Laninamivir se ha mostrado eficaz frente a una amplia variedad de virus gripales incluidas las cepas resistentes a oseltamivir con una sola dosis inhalada.

Tabla 4. Inhibidores de la neuraminidasa indicados actualmente en el tratamiento de la gripe

Medicación Comercializados	Tratamiento 5 días	Quimioprofilaxis 10 días*	Vía de administración
Oseltamivir			Cápsulas orales (75 mg) Solución oral (12 mg/ml)
Niños 0-1 años	3 mg/kg /12 h (sólo si necesario)	3 mg/kg /24 h (pero evitar en < 3 años)	
Niños ≥ 1 año			
Peso ≤ 15 kg	30 mg/12 h	30 mg/24 h	
Peso 16-23 kg	45 mg/12 h	45 mg/24 h	
Peso 24-40 kg	60 mg/12 h	60 mg/24 h	
Peso > 40 kg	75 mg/12 h	75 mg/24 h	
Adolescentes > 12 años y adultos	75 mg/12 h	75 mg/24 h	
Zanamivir			Inhalada (5 mg) Intravenosa (en investigación)
Niños (≥ 7 años para tratamiento y ≥ 5 años para profilaxis)	10 mg/12 h 600 mg/12 h (iv)	10 mg/24 h	
En investigación (adultos)	Dosis única		
Peramivir	300-600 mg		Intravenosa
Laninamivir	20-40 mg		Inhalada

*En casos de brotes comunitarios la profilaxis puede extenderse hasta 28 días.

Los patrones de sensibilidad de cada virus circulante determinan el uso clínico de los antivirales. Hasta 2005 el virus de la gripe H3N2 se mostraba resistente a los adamantanos representando los inhibidores de la neuraminidasa la única opción. En 2007 el virus H1N1 circulante mostró resistencia a oseltamivir que además aumentó bruscamente de un 16% en 2007 a un 95% en 2009 y dicha resistencia se asociaba a un riesgo 4 veces mayor de sufrir neumonía. Se mostraba sensible -no obstante- a zanamivir y a los adamantanos. Actualmente, la emergencia del nuevo subtipo viral H1N1 en 2009 ha hecho desaparecer prácticamente la resistencia a oseltamivir (2,6%) y zanamivir (0%) pero es resistente a los adamantanos. Desgraciadamente, las mutaciones que facilitaron el incremento de cepas resistentes a oseltamivir antes de la pandemia nos avisan de la habilidad del virus para volver a hacerse resistente.



Manejo de Infecciones en Urgencias

La utilización de antibióticos no aporta beneficio en el tratamiento de la gripe y únicamente se deben administrar en las complicaciones pulmonares bacterianas.

PREVENCIÓN

Medidas de control general: la prevención de la gripe requiere la implantación de múltiples estrategias. La transmisibilidad se ve limitada con una correcta y frecuente higiene de manos (jabón y soluciones hidroalcohólicas) y respiratoria (cubrirse nariz y boca, uso de pañuelos y mascarillas, manejo de fomites). En los casos confirmados hospitalizados el aislamiento respiratorio debe ser más exhaustivo y de una duración no inferior a los 7 días tras el inicio de los síntomas y siempre que la fiebre haya cedido durante 24 horas. En niños e inmunodeprimidos esta duración podría ser aún mayor.

Quimioprofilaxis: los inhibidores de la neuraminidasa pueden utilizarse para prevenir la gripe en personas en alto riesgo de complicaciones o de transmitir la enfermedad que no pudieron recibir la vacuna o no respondieron a ella. También se pueden utilizar para controlar brotes en centros o instituciones cerradas. Sólo deben administrarse si el contacto se produjo en las 48 horas anteriores. La eficacia ronda el 60-90% para oseltamivir y el 55-80% para zanamivir inhalado (Tabla 4).

Vacunas antigripales: inducen anticuerpos frente a la HA y la NA. Las utilizadas en España son las vacunas inactivadas (existen distintos tipos) mientras que en EEUU además está comercializada una vacuna atenuada intranasal. La OMS publica anualmente las recomendaciones sobre las tres cepas que deberían incluirse en la vacuna para todo el mundo, basándose en las tendencias registradas en la difusión de virus gripales en la red de vigilancia epidemiológica desplegada en más de 80 países. Su administración se recomienda en una única dosis (salvo niños < 9 años vacunados por primera vez) en los meses de octubre-noviembre en el hemisferio norte, y marzo-abril en el hemisferio sur.

El nivel de anticuerpos protectores se alcanza a los 10-14 días de la vacunación (máximos a las 4-6 semanas). Descienden un 50% en 6 meses. Cuando las cepas vacunales y las circulantes son antigénicamente similares, la vacunación previene la enfermedad en aproximadamente el 70-90% de los individuos sanos vacunados menores de 65 años. En los ancianos, enfermos trasplantados, con procesos neoplásicos o en diálisis, la respuesta inmunitaria y la eficacia protectora es inferior.

Las indicaciones de vacunación se muestran en la Tabla 5. Entre las contraindicaciones para recibir la vacuna se encuentran la anafilaxia tras una dosis anterior, a los componentes de la vacuna o a las proteínas del huevo; niños menores de 6 meses; e individuos sin alto riesgo de padecer complicaciones de la gripe, en los que existan antecedentes de aparición de un síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la administración de una vacuna antigripal previa. En un 5% de los vacunados pueden presentarse efectos secundarios en forma de reacciones locales en la zona de inoculación, aunque, en ocasiones, puede presentarse fiebre baja y cefalea y mialgias poco importantes y ocurren más en niños y en vacunados por primera vez.

Tabla 5. Indicaciones para la vacuna antigripal

Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones

Edad ≥ 65 años (en algunas CCAA ≥ 60 años y en EEUU ≥ 50 años)
Enfermedades crónicas del aparato respiratorio (incluida el asma) y circulatorio
Personas en seguimiento médico por enfermedades metabólicas crónicas (incluida la diabetes mellitus), insuficiencia renal o hemoglobinopatías durante el año anterior
Inmunodeprimidos: enfermedades hematológicas, neoplasias diseminadas, infección por VIH. Inmunodeficiencias iatrogénicas. Asplenia anatómica o funcional
Residentes de centros de asistencia a pacientes crónicos o centros geriátricos
Embarazo (en cualquier trimestre cuando este periodo coincida con la temporada gripal)
Adolescentes y adultos en tratamiento prolongado con salicilicatos





Tabla 5. Indicaciones para la vacuna antigripal (Cont.)

Personas que puedan transmitir la gripe a individuos con alto riesgo de complicaciones
Personal sanitario (prioritaria en personal perteneciente a las unidades de transplantados e inmunodeprimidos, Unidades de Cuidados Intensivos, Urgencias, Anestesia y Reanimación)
Personal de instituciones donde residan individuos de alto riesgo (residencias geriátricas, de crónicos, centros de discapacitados mentales)
Contactos domiciliarios y cuidadores de sujetos de alto riesgo (cuidadores sociales, visitantes, trabajadores voluntarios)
Vacunación de convivientes, cuidadores habituales y profesores de niños entre 0-23 meses de edad
Otros grupos en los que se recomienda la vacunación
Personal de servicios esenciales para la comunidad (policía, bomberos, protección civil).
Residentes en instituciones cerradas
Viajeros con factores de riesgo y no vacunados en el otoño anterior, que realicen viajes a los trópicos (en cualquier época del año), al hemisferio sur (durante abril-septiembre) o viajes organizados de grandes grupos en cualquier época del año (tercera edad, etc.)

INDICACIONES DE INGRESO

Pacientes con descompensación asociada de patología preexistente o con complicaciones graves de la gripe. Entre éstas últimas destacan principalmente:

Pulmonares

- **Neumonía vírica primaria:** es una complicación poco frecuente, pero la más grave. La defervescencia del cuadro gripal no se produce, persiste fiebre alta, mal estado general, tos escasamente productiva que puede ser sanguinolenta, disnea progresiva que puede provocar hipoxemia, cianosis e insuficiencia respiratoria grave. En la auscultación se pueden percibir estertores difusos bilaterales. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales difusos de localización peribronquial sin consolidación y/o imagen de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Se ha identificado predisposición a presentar neumonía gripal en pacientes con estenosis mitral, broncópatas, inmunocomprometidos y embarazadas (especialmente en el tercer trimestre de gestación).
- **Neumonía bacteriana secundaria:** se caracteriza por la reaparición de la fiebre tras una mejoría transitoria después de la fase aguda de la gripe (entre 7 y 21 días después), acompañada de tos con expectoración purulenta y signos clínicos de consolidación. Es clínicamente indistinguible de la neumonía habitual. Los microorganismos habituales son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Están especialmente expuestos ancianos o pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares crónicas. Es la causa del 25% de las muertes por gripe.
- **Neumonía mixta viral y bacteriana:** es quizás la más frecuente; presenta las características de las formas primarias y secundarias y se da fundamentalmente en pacientes con patología cardiopulmonar crónica.
- **Otras complicaciones respiratorias:** exacerbaciones de la bronquitis crónica del asma, laringotraqueoitis o sinusitis.

Sistémicas

- **Síndrome de Reye:** encefalopatía con degeneración hepática grasa puede aparecer entre los 2 y 18 años como complicación de la gripe por virus de la gripe B y en menor medida del virus gripal A. Se inicia con 1-2 días de náuseas y vómitos, seguidos de alteraciones del SNC que oscilan de la letargia al coma, delirio y convulsiones. Presentan hepatomegalia, elevación de transaminasas y la bilirrubina suele ser normal. Se ha relacionado con la ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS) y ha disminuido la incidencia con la recomendación de no ad-





Manejo de Infecciones en Urgencias

ministrar AAS en procesos víricos y menores de 18 años. Se asociaba a una mortalidad alta (22-42%) que hoy día puede rondar el 10%.

- **Complicaciones raras:** síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa, miositis, rabdomiolisis, mioglobulinuria, insuficiencia renal, síndrome hemofagocítico, miocarditis, pericarditis y síndrome del shock tóxico.

ALGORITMO DE ACTUACIÓN

Los datos clínicos de la anamnesis y exploración deben proporcionarnos la capacidad para decidir 3 acciones: 1) descartar la gripe y considerar otros diagnósticos; 2) solicitar la realización de una prueba rápida; o 3) iniciar tratamiento empírico. Los modelos de predictores clínicos de la Tabla 2 pueden ser útiles en los servicios de Urgencias y Atención Primaria para emprender la primera acción, pero la dificultad radica en identificar el umbral para pasar a la segunda o la tercera. Dicho umbral no tiene un punto fijo y dependerá, especialmente, del periodo del año en el que nos encontremos y de los síntomas del paciente. En 2012, Ebell et al., después de estudiar varios modelos predictores, han propuesto un sistema de puntuación basado en 5 valores (síntomas y signos) que clasifican a los pacientes en 3 grupos de riesgo de padecer gripe que atendiendo, a su vez, al momento estacional se asocian a una probabilidad determinada de padecer la gripe y proponen la realización de prueba diagnóstica o tratamiento si ésta supera el 10% o el 50%, respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6. Modelo predictivo y de actuación de Ebell et al.

Estación/Categoría de riesgo (puntuación)	Probabilidad de gripe (%)	Acción propuesta
No estación de gripe (2,5%)		
Riesgo bajo (0-2)	0,4	No realizar pruebas rápidas ni tratar
Riesgo moderado (3)	2,1	No realizar pruebas rápidas ni tratar
Riesgo alto (4-6)	6,5	No realizar pruebas rápidas ni tratar
Estación limítrofe (10%)		
Riesgo bajo (0-2)	1,9	No realizar pruebas rápidas ni tratar
Riesgo moderado (3)	8,4	No realizar pruebas rápidas ni tratar
Riesgo alto (4-6)	23	Solicitar prueba rápida. Probabilidad de gripe del 84% si positiva y del 8% si negativa
Estación de gripe (30%)		
Riesgo bajo (0-2)	6,8	No realizar pruebas rápidas ni tratar
Riesgo moderado (3)	26	Solicitar prueba rápida. Probabilidad de gripe del 84% si positiva y del 8% si negativa
Riesgo alto (4-6)	54	Solicitar prueba rápida. Probabilidad de gripe del 95% si positiva y del 25% si negativa Si se trata de paciente de alto riesgo de complicaciones: tratar empíricamente

Puntuación (0-6): 2 puntos si fiebre y tos; 2 puntos si mialgias; 1 punto si duración menor de 48 horas; y 1 punto si escalofríos o sudoración.

BIBLIOGRAFÍA

- ORTIZ DE LEJARAZU R, RODRÍGUEZ A. GRIPE. EN: AUSINA RUIZ V, MORENO GUILLÉN S, EDITORES. TRATADO SEIMC DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. BUENOS AIRES-MADRID: PANAMERICANA; 2006:855-71.
- CLARK NM, LYNCH JP. INFLUENZA: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES, THERAPY, AND PREVENTION. SEMIN RESPIR CRIT CARE MED. 2011; 32: 373-92.
- EBELL MH, AFONSO A. A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL DECISION RULES FOR THE DIAGNOSIS OF INFLUENZA. ANN FAM MED. 2011; 9: 69-77.
- EBELL MH, AFONSO AM, GONZALES R, STEIN J, GENTON B, SENN N. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A CLINICAL DECISION RULE FOR THE DIAGNOSIS OF INFLUENZA. J AM BOARD FAM MED. 2012; 25: 55-62.





- GONZÁLEZ ROMO F, PICAZO JJ. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DEL VIRUS GRIPAL CIRCULANTE Y PANDEMICO. EN: DE JUANES PARDO JR, EDITOR. GRIPE: DE LA EPIDEMIA A LA PANDEMIA. MADRID: ASFORISP; 2007: 51-67.
- CHANOVAS MR. GRIPE. EN: JULIAN A. INFECCIONES EN URGENCIAS. EDICOMPLET 2007; CHP 43: 315-322.

Direcciones de Internet

- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), INFLUENZA. (CONSULTADA 13 DE ENERO DE 2012). DISPONIBLE EN: [HTTP://WWW.WHO.INT/TOPICS/INFLUENZA/EN/INDEX.HTML](http://www.who.int/topics/influenza/en/index.html).
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), INFLUENZA. (CONSULTADA 13 DE ENERO DE 2012). DISPONIBLE EN: [HTTP://WWW.CDC.GOV/FLU/](http://www.cdc.gov/flu/).



