

ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LA INFLUENZA

Carlos Franco-Paredes^{1,2}, Alfonso J. Rodríguez-Morales³, José I. Santos-Preciado²

RESUMEN

La influenza es una infección contagiosa de origen viral considerada una de las causas más importantes de infecciones de las vías respiratorias. Los síntomas son parecidos a los del catarro común o resfriado, sin embargo, son más severos y su inicio es generalmente abrupto. La influenza puede afectar a un importante número de personas de todos los grupos etáreos durante la aparición de epidemias. La enfermedad frecuentemente requiere de atención médica y hospitalización, contribuyendo sustancialmente a pérdidas económicas, exceso en el número de hospitalizaciones y muertes. La capacidad del virus de la influenza A y B de sufrir cambios antigénicos graduales en sus dos antígenos de superficie, la hemoaglutinina y la neuraminidasa complica la vacunación contra esta enfermedad. Las epidemias de influenza han sido responsables de un promedio de 36 000 muertes por año en países como EE UU durante la década de los noventas, afectando a todos los grupos etáreos, pero principalmente en niños menores de 2 años y en adultos mayores de 65 años. En el presente artículo se revisan los aspectos más importantes relacionados con la etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, complicaciones, diagnóstico, prevención y tratamiento de las infecciones producida por los virus de influenza.

Palabras clave: Virus de Influenza, Epidemiología, Salud pública, Prevención.

ABSTRACT

Influenza is one of the viral infectious diseases considered as one of the most important cause of respiratory tract infections. Symptoms are similar to those of common cold, however, are more severe and its beginning is generally abrupt. Influenza can affect an important number of persons of all age group during the occurrence of epidemics. This disease frequently requires medical attention and hospitalization, contributing significantly to economical losses, excessive number of hospitalizations and deaths. The ability of Influenza A and B viruses to suffer gradual antigenic changes in its two surface antigens, the hemagglutinin and the neuraminidase makes complicated the vaccination against this disease.

Epidemics of Influenza were responsible for an average of 36 000 deaths per year in countries such USA during the nineties, affecting all age groups, but mainly children of less than 2 year-old and in adults older than 65 year-old. In this article were reviewed those aspect most important related with the etiology, epidemiology, clinical manifestations, complications, diagnosis, prevention and treatment of the infections produced by the viruses of the Influenza.

Keywords: Influenza virus, Epidemiology, Public health, Prevention.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una infección contagiosa de origen viral considerada una de las causas más importantes de infecciones de las vías respiratorias. El nombre asignado a esta enfermedad se originó en el siglo XV en Italia por una epidemia de enfermedad respiratoria que en aquel entonces se atribuyó a la *influenza* de la posición de las estrellas⁽¹⁾. Subsecuentemente, se determinó que esta epidemia y otras que ocurrieron posteriormente son causadas por el virus de la influenza, el cual puede afectar a la mucosa nasal, faringe, bronquios y en muchas ocasiones hasta los alveolos. Los síntomas son parecidos a los del

1. Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, EUA.
2. Hospital Infantil de México, Federico Gómez, México DF, México.
3. Instituto Experimental José Witremundo Torrealba. Universidad de Los Andes Trujillo, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Carlos Franco Paredes.

Investigador Titular C

Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Doctor Márquez N° 162 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc CP 06720 México DF

Teléfono: 57610181/ 57611963 Correo electrónico: cfranco@sph.emory.edu

Manuscrito recibido el 19 de enero de 2006 y aceptado para su publicación el 30 de julio de 2006

catarro común o resfriado, sin embargo, son más severos y su inicio es generalmente abrupto. Es por lo tanto fundamental el diferenciar a la influenza o gripe del catarro común o resfriado. Mientras que la influenza es ocasionada por 3 virus (influenza A, B y C), el catarro común o resfriado puede ser ocasionado por más de 100 diferentes tipos de virus^(2,3). A pesar de que la mayoría de las infecciones sintomáticas por influenza son autolimitadas, la enfermedad aguda puede variar de un cuadro febril agudo leve a cuadros debilitantes graves y en ocasiones asociarse a complicaciones secundarias. Dentro de éstas las neumonías bacterianas secundarias son las más relevantes y las cuales ocurren principalmente en individuos menores de 2 años y en mayores de 65 años. Otras complicaciones clínicamente importantes son las exacerbaciones de procesos pulmonares crónicos como el asma o la bronquitis crónica y de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca congestiva⁽¹⁻³⁾. Los virus de la influenza sufren constantes variaciones antigénicas. Estas nuevas variantes antigénicas son resultado de mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación, lo cual da lugar a que un proceso infeccioso con una determinada variante no confiera inmunidad permanente contra el virus. Estas variaciones pueden ser menores o mayores y pueden emerger impredeciblemente y diseminarse rápidamente en poblaciones susceptibles^(4,6). Un cambio antigénico mayor implicaría que la población entera fuera susceptible. Debido a esto la influenza puede presentarse en formas epidémicas y mas aún existe un riesgo latente de ocasionar pandemias que históricamente se han asociado a tasas elevadas de enfermedad grave y muerte afectando a todos los grupos etarios a nivel mundial. La prevención de las formas epidémicas de la influenza es mediante la inmunoprofilaxis administrada anualmente. La abrupta e impredecible emergencia de influenza pandémica y su potencial para causar graves consecuencias de salud, sociales y económicas requiere del establecimiento de planes nacionales de preparación y respuesta^(7,8).

ETIOLOGÍA

Por mucho tiempo se pensó que la influenza era causada por una bacteria conocida como el bacilo de Pfeiffer y después como *Hemophilus influenzae*; esta asociación obedecía a que esta bacteria fue aislada en pacientes que habían padecido cuadros de influenza^(2,3,5). Sin embargo, posteriormente se definió el origen viral de la enfermedad y su asociación tanto a *Hemophilus influenzae* como a otras bacterias como causantes de neumonías secundarias. Los virus asociados a la influenza humana son tres ARN virus miembros de la familia *Orthomyxoviridae* (influenza A, B, y C) distinguidos por variaciones antigénicas en dos proteínas estructurales (la nucleoproteína y la proteína de la matriz)⁽¹⁻⁵⁾. La morfología de estos virus es helicoidal y de un genoma constituido de una cadena segmentada de

ARN. Esta segmentación permite el intercambio de genes entre los virus de la influenza. El ARN está asociado a la nucleoproteína y tres proteínas de la polimerasa viral (PBI, PB2, y PA). Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a dos antígenos de superficie: hemoaglutinina (H) y neuraminidasa (N). La hemoaglutinina es considerada el antígeno mayor para la cual está dirigida la producción de anticuerpos neutralizantes y cuya función es la adhesión del virus mediante residuos de ácido siálico en la superficie del epitelio respiratorio humano. La expresión de la neuraminidasa es menos abundante en la superficie viral y su papel es facilitar la liberación de viriones de células infectadas del hospedero. La cubierta del virus de la influenza A contiene proteínas de la matriz (M1) y transmembranales (M2). La proteína M1 confiere rigidez a la capa bilipídica del virus, mientras que la proteína M2 es un canal iónico dependiente de pH. La nomenclatura del virus se realiza en el siguiente orden: el tipo de virus, el lugar en donde fue aislado, el año de aislamiento, el número de identificación del laboratorio y para la influenza A, el subtipo H-N (por ejemplo: A/Panamá/2004/99 [H₃N₂])^(2,3,7,8). Estudios de epidemiología molecular de los virus de la influenza han demostrado que los subtipos H₁N₁, H₁N₂, y H₃N₂ son los que han circulado en los últimos años, mientras que el subtipo H₂N₂ circuló en humanos en la década de los noventa. Sin embargo, se han aislado subtipos de influenza A en aves que contienen alguno de los 15 posibles subtipos de hemoaglutininas y de los 9 subtipos de neuraminidasa. Es por lo cual que las aves constituyen un reservorio potencial de intercambio genético para los virus de la influenza y cuyo impacto a nivel poblacional es el riesgo latente de pandemias. Los virus de la Influenza A también infectan a pollos, cerdos, caballos y ocasionalmente a mamíferos marinos⁷. La transmisión entre especies se ha documentado y puede ocasionar cuadros graves de influenza como la reportada en 1997 con la transmisión de influenza A (H₅N₁) en Hong Kong y más recientemente por otra cepa de la influenza A (H₅N₁) en el 2004 en Tailandia y Vietnam. La aparición repentina de esta variante entre finales del 2003 y principios del 2004 en pollos y patos en un periodo aproximado de 2 meses, constituyó un evento sin precedente en su impacto en escala geográfica en el Sureste Asiático y dio lugar a la aparición de 34 casos en humanos con 23 muertes, así como el sacrificio de más de 100 millones de aves domésticas. Sin embargo, la seriedad de este tipo de brotes radica en su potencial de causar una pandemia⁷. El virus B de la influenza ha sido aislado en focas, sin embargo, estos virus infectan primordialmente a humanos y solo ocasionalmente causan epidemias. Los virus C de la influenza infectan únicamente a humanos y cerdos y usualmente se asocian a casos esporádicos o brotes de infecciones de vías aéreas respiratorias superiores en niños y adultos jóvenes^(2,3).

EPIDEMIOLOGÍA

La influenza puede afectar a un importante número de personas de todos los grupos etarios durante la aparición de epidemias. La enfermedad frecuentemente requiere de atención médica y hospitalización, contribuyendo sustancialmente a pérdidas económicas, exceso en el número de hospitalizaciones y muertes. La primera pandemia que coincide con las características de la influenza se registró en 1580. Posteriormente, por lo menos cuatro pandemias han afectado a la humanidad en el siglo XIX y tres en el siglo XX. La pandemia de influenza española ocurrida entre los años 1918-1919 causó aproximadamente 21 millones de muertes mundialmente, el doble que las ocurridas en los campos de batalla por la Primera Guerra Mundial⁽⁶⁾. Nuevas variantes de los virus de influenza resultan por cambios antigénicos debido a mutaciones puntuales que ocurren durante la replicación del virus. En los virus de la influenza B estos cambios o mutaciones aparecen a una tasa menor que la Influenza A. El virus de la Influenza A se caracteriza por causar enfermedad moderada a grave; tiende a afectar a todos los grupos etarios y tiene la característica de afectar tanto a aves como a cerdos. El virus B de la influenza causa cuadros clínicos menos graves que el tipo A y tradicionalmente produce infección y enfermedad durante la infancia^(2-4,8). La capacidad del virus de la influenza A y B de sufrir cambios antigénicos graduales en sus dos antígenos de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa complica la vacunación contra esta enfermedad. El tipo de variaciones antigénicas menores o deslizamientos antigénicos (*antigenic drift*) resulta de la acumulación de mutaciones puntuales de los genes que transcriben para estas proteínas. La presencia de inmunidad en las poblaciones a los antígenos de superficie reduce el riesgo de infección y en el caso de que se establezca la infección, disminuye la severidad de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos contra un determinado tipo o subtipo del virus de la influenza ofrecen protección limitada o no protección contra otro tipo o subtipo. Esta es también la razón para la incorporación de tres cepas diferentes en la vacuna correspondiente a cada período de actividad de influenza^(2,3,7,8). Es por esto que el dinámico proceso de variaciones antigénicas asegura la renovación constante de huéspedes susceptibles en las poblaciones y constituye también la base virológica para las epidemias. Las epidemias de influenza han sido responsables de un promedio de 36 000 muertes por año en países como EE UU durante la década de los noventas, afectando a todos los grupos etáreos, pero principalmente en niños menores de 2 años y en adultos mayores de 65 años^(3,9). En ocasiones pueden ocurrir variaciones antigénicas mayores o sustituciones antigénicas (*antigenic shifts*) que implica el cambio total del antígeno H o el antígeno N, o ambos. Estos cambios dan lugar a un subtipo de influenza que no ha afectado previamente a las poblaciones y para el cual no existe inmunidad poblacional.

Estas variaciones mayores o *shifts* se han asociado a pandemias, como la infame pandemia de la influenza o gripe española en 1918 con resultados catastróficos. Los virus de la influenza pueden causar pandemias durante las cuales las tasas de infección y muerte por complicaciones relacionadas a la influenza se incrementan considerablemente mundialmente. La influenza tiende a afectar gravemente a todos los grupos etarios durante estos episodios. Estimaciones actuales del impacto de una pandemia en la población civil en EE UU provocaría aproximadamente 89 000 a 207 000 muertes, 314 000 a 734 000 hospitalizaciones, 18 a 42 millones de visitas médicas, y 20 a 47 millones de casos. Estas predicciones igualan o sobrepasan el impacto de un incidente de bioterrorismo con viruela⁽⁶⁾, lo cual cobra más importancia posteriormente a los eventos terroristas del 11 de septiembre de 2001⁽¹⁰⁾. Los planes de respuesta para contener una pandemia de influenza abarca cinco áreas prioritarias: vigilancia epidemiológica, capacidad diagnóstica de laboratorio, manejo médico de los casos, reserva y distribución de vacuna y comunicación social. El impacto económico que se ha estimado preliminarmente en EE UU por una pandemia de influenza sería de 71 a 150 mil millones de dólares^(3,8). Contrario a lo que se piensa comúnmente, los virus de influenza circulan en México de igual forma que lo hace en otros países del hemisferio Norte. En un estudio realizado en México en 1998, el InDRE (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos / SSA), de 1 017 muestras clínicas de personas con diagnóstico clínico de influenza, reportó más de 100 muestras positivas para influenza, identificándose los virus A/Sydney/05/97-like y B/Beijing/184/93-like, virus que estuvieron incluidos en la recomendación de la OMS para la elaboración de la vacuna en el hemisferio norte durante el año en que se realizó dicho estudio⁽¹¹⁾. En México, la neumonía e influenza representan una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. En 1999, la Dirección General de Epidemiología colocó a estas dos entidades nosológicas como la novena causa de muerte en población general, con 17 519 defunciones. Sin embargo, en adultos mayores de 65 años de edad, la neumonía e influenza se reportan como la séptima causa de mortalidad⁽¹¹⁾. En otro país latinoamericano, Venezuela, durante el período 1950-1999, de acuerdo a cifras del Ministerio de Salud, se produjeron en promedio 650 muertes por año a causa de la influenza, siendo esto más importante en individuos mayores de 65 años (36% de las muertes por dicha causa ocurrieron en este grupo etáreo)⁽¹²⁾. Los virus de influenza se diseminan de persona a persona principalmente a través de los actos de toser o estornudar de personas infectadas o enfermas con dichos virus. La influenza ocurre predominantemente durante los meses del invierno y hasta principio de la primavera, sin embargo, puede ocurrir en cualquier época del año. El periodo de incubación es de 1 a 4 días, con un promedio de dos días (Tabla 1). Los adultos típicamente son infectantes un día antes

Tabla 1. Síntomas que ayudan a diferenciar entre catarro común e influenza

	Resfriado	Influenza
• Inicio síntomas	Gradual	Abrupto
• Fiebre	< 38,5 °C	39-40 °C
• Tos/ dolor garganta	Escasa / Leve-moderada	En ocasiones excesiva
• Fatiga	Leve-moderada	Postración
• Cefalea	Leve-moderada	Intensa
• Mialgias	Leves a moderadas	Severas
• Complicaciones	Otitis media, sinusitis, exacerbaciones asma y bronquitis crónica	Neumonía, sinusitis, bronquitis, exacerbaciones de enfermedades crónicas
• Prevención	No hay tratamiento preventivo	Vacuna, antivirales

de que los síntomas inicien hasta aproximadamente 5 días después. Los niños pueden ser infectantes por 10 o más días, y niños en edad escolar pueden excretar virus 5 días antes del inicio de los síntomas. Las personas con estados de inmunosupresión pueden excretar virus por semanas o meses. Los pacientes asintomáticos (30 a 50% de los casos) pueden también ser contagiosos⁽¹⁻²⁾. La patogénesis de la replicación del virus y su relación al desarrollo de manifestaciones clínicas no ha sido completamente descifrada. No obstante, estudios realizados durante la pandemia de influenza Asiática en 1957 demostraron que la replicación viral ocurre primariamente en el epitelio columnar del aparato respiratorio, pero puede ocurrir también en cualquier segmento a lo largo del tracto respiratorio. Posterior a la entrada del virus a las células del epitelio columnar, éstas se vacuolizan, pierden los cilios y finalmente se necrosan. La regeneración del epitelio columnar toma aproximadamente 3 a 4 semanas, tiempo en el cual las manifestaciones pulmonares pueden persistir. A pesar de la frecuente aparición de síntomas constitucionales en pacientes con influenza no se ha reportado que estén asociados a viremia^(2,3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La influenza se caracteriza por el inicio agudo de síntomas y signos respiratorios que incluyen, fiebre, mialgia, cefalea, debilidad extrema, tos no productiva, odinofagia y rinorrea (Tabla 1). Estos síntomas ocurren en 50 a 70% de las infecciones por influenza. Puede haber también dolor retroesternal, fotofobia, dolor abdominal, y diarrea. En ancianos puede no haber fiebre y puede aparecer únicamente anorexia, delirio y postración. Durante la Infancia, la fiebre tiende a ser más elevada que en adultos y, en ocasiones, asociada a convulsiones febriles. Puede asociarse a cuadros de otitis media, traqueobronquitis y también puede haber náusea, vómito y diarrea. La duración del cuadro clínico es típicamente de un número limitado de días en la mayoría de los casos, aunque la tos y debilidad pueden persistir por más de dos semanas. En el examen físico se puede encontrar, fiebre, taquicardia, hiperemia faríngea, y

linfadenopatía cervical en pacientes jóvenes. Algunos pacientes pueden desarrollar astenia postinfluenza. La severidad del cuadro depende de la experiencia inmunológica previa con variantes antigénicamente relacionadas^(2,3,4,13).

COMPLICACIONES DE LA INFLUENZA

El riesgo de desarrollar complicaciones graves de la influenza (Tabla 2) es más elevado en personas en los extremos de la vida, así como en aquellos con condiciones médicas de base como son las neumopatías crónicas, diabetes o enfermedad cardíaca. En estas personas, la influenza puede exacerbar condiciones médicas de base y producir neumonía primaria por influenza o condicionar la aparición de neumonías bacterianas secundarias. La etiología más frecuente de las neumonías secundarias son las siguientes: *Streptococcus pneumoniae* en 48%, *Staphylococcus aureus* en 19%, y *Hemophilus influenzae* no tipificable en 11% de los casos. En la pandemia de 1918-1919 la neumonía viral primaria ocurrió principalmente en personas con valvulopatías cardíacas, como la estenosis mitral de origen reumático. Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen sinusitis bacteriana, bronquitis, traqueobronquitis y otitis media. Puede ocurrir muerte en 0,5-1 en 1000 casos y la mayoría de las muertes ocurren en personas mayores de 65 años^(1,3,13). En la edad pediátrica la infección por influenza puede manifestarse imitando a un cuadro de sepsis bacteriana con fiebres elevadas. La influenza ha sido asociada también a otras manifestaciones clínicas como son: convulsiones febriles, encefalopatía por el virus o encefalopatía asociada a la utilización de salicilatos (síndrome de Reye), miositis, miocarditis y pericarditis. La miocarditis y la pericarditis se describieron por primera vez durante la pandemia de 1918-1919, sin embargo, han sido descritas infrecuentemente en años subsecuentes. Puede también ocurrir miositis con rabdomiólisis y mioglobinuria, así como el síndrome de choque tóxico asociado a la producción de superantígenos de *S. aureus*. Finalmente, puede haber diversas manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, inclu-

Tabla 2. Complicaciones de la influenza.

Complicaciones asociadas a influenza
• Neumonía bacteriana secundaria (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hemophilus influenzae</i>)
• Neumonía viral primaria
• Exacerbaciones de bronquitis crónica, asma y otras enfermedades pulmonares
• Exacerbaciones de enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva)
• Síndrome de Reye
• Síndrome de choque tóxico
• Encefalopatía/ encefalitis
• Muerte

yendo mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré. Reportes recientes de Japón y EE UU han demostrado la aparición de casos de encefalopatía/encefalitis asociada a casos a Influenza A y ocurriendo principalmente en niños menores de 5 años y apareciendo generalmente en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas ^(1-5,13).

DIAGNÓSTICO

Existen un grupo importante de infecciones ocasionadas por otros agentes infecciosos cuya presentación es similar a la influenza. Estas incluyen: infección por el virus sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila* y el síndrome agudo respiratorio y severo (SARS) ⁽¹⁻³⁾.

Valor del diagnóstico clínico

Las definiciones clínicas para diagnosticar influenza varían de entre 63 a 78% de sensibilidad y de 55 a 71% de especificidad, tomando como estándar de oro el cultivo viral. Estos criterios clínicos generalmente incluyen la presencia de fiebre elevada de inicio abrupto, gran ataque al estado general hasta llegar a la postración, cefalea, mialgias y calosfríos. No obstante, la sensibilidad y el valor predictivo de estos criterios diagnósticos pueden variar dependiendo del grado de circulación de otros patógenos respiratorios y del grado de actividad de la influenza ^(1,3).

Diagnóstico por Laboratorio

La confirmación diagnóstica por laboratorio de la influenza puede llevarse a cabo por el aislamiento del virus en muestras de exudado faríngeo o nasofaríngeo obtenido dentro de los primeros 3 días del inicio de síntomas. Se considera al cultivo viral como el estándar de oro seguido de confirmación por inhibición de la hemoaglutinación. El cultivo viral permite además que el virus sea tipificado y caracterizado antigénicamente. Los medios de cultivo utilizados son huevos embrionados de gallina o el cultivo de riñón canino de Madin-Darby, el riñón de chimpancé y varios otros. Se puede también realizar el diagnóstico por determinaciones serológicas al mostrar un incremento de cuatro veces en la titulación de anticuerpos contra influenza. El suero en la fase de convalecencia es preferible obtenerlo entre los días 10 a 21 del inicio del cuadro. Las técnicas serológicas más frecuentemente empleadas son las de fijación de complemento y la inhibición por hemoaglutinación. Finalmente existen 6 diferentes tipos de pruebas de diagnóstico rápido para los antígenos de influenza, los cuales tienen una sensibilidad que varía de 40 a 100% y una especificidad de 52 a 100%. Recientemente se han utilizado técnicas moleculares como la transcripción reversa seguida de amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR), las cuales han demostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad y posiblemente sustituyan al cultivo como el estándar de oro de la confirmación diagnóstica de la influenza ⁽¹⁻³⁾.

PREVENCIÓN

En 1940, Burnet descubrió que el virus de la influenza crecía en huevos embrionados de gallina. Este hallazgo permitió estudiar las características del virus y del desarrollo de vacunas inactivadas. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los cincuenta cuando se demostró la eficacia protectora de las vacunas inactivadas. A pesar de que la disponibilidad, calidad y uso de la vacuna de influenza inactivada se ha incrementado importantemente, se considera que sigue siendo una vacuna poco utilizada en la mayoría de los países y por lo tanto la influenza continua siendo una enfermedad infecciosa sin control. El desarrollo de vacunas para el control de la influenza se basó en observaciones que demostraron que la infección aguda se asocia a la producción de anticuerpos que confieren resistencia a la reinfección y debido a que los niveles de anticuerpos circulantes similares a los observados en pacientes en la fase de convalecencia pueden ser obtenidos mediante la vacunación ^(14,15). Actualmente, la vacunación anual de personas en grupos de alto riesgo de desarrollar complicaciones y sus contactos representa la principal estrategia para reducir el impacto de la influenza. Para este efecto, se utiliza principalmente a la vacuna inactivada trivalente por su eficacia y baja reactogenicidad. Según estudios recientes, la vacunación contra influenza puede prevenir 72% de las hospitalizaciones y 87% de las muertes provocadas por esta enfermedad. La vacuna trivalente se prepara cada año con 2 cepas de influenza A (H_3N_2 y H_1N_1) y con una cepa de influenza B dependiendo de la presencia de las cepas circulantes ^(1,3). Recientemente, también se ha utilizado con buen éxito a la vacuna de virus vivos atenuados la cual es administrada por vía intranasal ^(1,8-9,11). Esta preparación comercial de la vacuna se ha recomendado principalmente en personas sanas entre los 5 y 49 años de edad. Sin embargo, esta vacuna no se recomienda utilizar en personas con asma o enfermedades pulmonares crónicas, mujeres embarazadas, personas con historia de Síndrome de Guillain-Barré, niños y adolescentes que reciben salicilatos por el riesgo de desarrollar Síndrome de Reye y en individuos inmunodeprimidos ⁽³⁾.

VACUNACIÓN DE GRUPOS DE ALTO RIESGO: EL EJEMPLO DE MÉXICO

La vacunación anual contra influenza se recomienda en determinados grupos de individuos quienes tienen una mayor vulnerabilidad al desarrollo de complicaciones asociadas a la influenza y en aquellos sujetos que pueden transmitir la influenza a personas en grupos de alto riesgo ⁽¹⁻³⁾. Estos grupos son los siguientes:

Vacunación a personas que pueden transmitir influenza a personas en grupos que están propensos a desarrollar complicaciones

1. Vacunación a personal de salud: Específicamente a



médicos residentes, internos de hospitales, personal de enfermería y paramédico; personal de salud en servicios de urgencias y en terapias intensivas. De ser posible vacunación de todo el personal de salud que atiende a pacientes en centros de salud y hospitales de todos los niveles.

2. Vacunación a personal que labora en asilos de ancianos y casas de estancia.
3. Vacunación a personas que viven en contacto intradomiciliario con personas que tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones (niños que viven con un adulto con asma).

Vacunación de mujeres con embarazo de alto riesgo

Específicamente aquellas en el segundo y tercer trimestre del embarazo por tener el mayor riesgo de complicaciones. Este riesgo se documentó durante las pandemias de 1918-1919 y 1957-1958, al encontrarse un exceso de muertes asociadas a influenza en mujeres embarazadas.

Vacunación de personas mayores de 65 años

Este grupo presenta el mayor riesgo de hospitalización y muerte asociado a complicaciones por influenza.

Vacunación de personas de entre 50 a 64 años

En este grupo se concentra la mayor prevalencia de personas con condiciones de alto riesgo (enfermedades crónico-degenerativas).

Vacunación de pacientes de cualquier edad con padecimientos crónicos

Padecimientos como enfermedades pulmonares (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca). Así como aquellos con enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal) y en pacientes inmunodeprimidos (VIH o trasplantados).

Vacunación de niños de 6 a 23 meses de edad

Se ha demostrado que en esta población existe un riesgo aumento de hospitalización por complicaciones asociadas a la influenza. Aunque el riesgo en niños menores de 6 meses es aún mayor, la vacuna trivalente no está aprobada para su uso en este grupo. En el presente año, se planteó la vacunación de niños de 6 a 23 meses de edad en el marco de la segunda reunión Extraordinaria del Consejo Nacional de Vacunación, celebrada el 5 de Julio del 2004. En esta reunión se acordó que "las instituciones del Sistema Nacional de Salud iniciarán la vacunación antiinfluenza de manera universal durante la tercera Semana Nacional de Salud 2004, los universos se definirán de conformidad con la disponibilidad de la vacuna".

Viajeros

Se recomienda en aquellos viajeros que no fueron vacunados en el año precedente si planean viajar a los trópicos; o al Hemisferio Sur durante los meses de abril a septiembre.

ADMINISTRACIÓN

La vacuna se administra por vía intramuscular en región deltoidea, sin embargo, en niños menores de 6 años se prefiere vacunar en el aspecto anterolateral del muslo. Los efectos adversos temporalmente asociados a la vacunación más frecuentemente encontrados en adultos es dolor en el sitio de vacunación, afectando aproximadamente 10 a 64% de los pacientes y durando aproximadamente dos días⁽¹⁻³⁾. Estas reacciones locales varían de leves a moderadas. También pueden ocurrir reacciones sistémicas, como fiebre, debilidad, mialgias y que afectan principalmente a personas que no habían sido previamente inmunizadas. Estas reacciones ocurren 6 a 12 horas después de la vacunación y pueden persistir por 1 o 2 días. En ocasiones puede asociarse la vacunación al Síndrome de Guillain-Barré. Las contraindicaciones para la vacunación incluyen alergia al huevo u a otros componentes de la vacuna. Aquellas personas que cursan con un cuadro febril agudo no deben ser vacunadas hasta que sus síntomas mejoren⁽¹⁻³⁾. El timerosal es un compuesto mercuríco que se utiliza como preservativo en la vacuna contra influenza. Debido a controversias relacionadas a su toxicidad, se ha disminuido su concentración en muchas de las preparaciones comercialmente disponibles actualmente de la vacuna. No obstante, no existe evidencia científica o epidemiológica sólida de su potencial toxicidad⁽¹⁶⁾.

TRATAMIENTO

Cuando un individuo cursa con síntomas compatibles con Influenza, debe de recomendársele el permanecer en casa en reposo para mejorar los síntomas y evitar contagios subsecuentes. Si el paciente es enviado a su domicilio posterior a la evaluación médica, se recomienda la ingesta abundante de líquidos. Así mismo, la utilización de analgésicos o antiinflamatorios que no sean de la familia de los salicilatos es beneficiosa. Ante la sospecha de influenza, no se recomienda utilizar antibióticos profilácticamente para prevenir neumonías secundarias. Estos se utilizan cuando existe sospecha de infección bacteriana. En caso de presentar síntomas compatibles con alguna de las complicaciones de influenza, el paciente debe de ser examinado por un médico en un centro de atención primaria o de atención hospitalaria. Los síntomas o signos de alarma en adultos incluyen: fiebre persistente, dificultad para respirar, tos productiva con expectoración verdosa o purulenta, gran ataque al estado general, náusea y vómito persistentes, confusión mental, y dolor torácico. En la edad pediátrica los sínto-

mas incluyen: fiebre persistente, tos productiva con expectoración, dificultad para respirar, rechazo al alimento, hipotonía, o convulsiones.

Existen cuatro medicamentos empleados para el tratamiento y/o prevención de la influenza (Tabla 3). Estos medicamentos se encuentran divididos en dos categorías, los derivados de amantadino (amantadina y rimantidina) y los inhibidores de la enzima neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). Los cuatro medicamentos han demostrado utilidad clínica al reducir la duración de los síntomas en el tratamiento de la influenza ⁽¹⁷⁻²¹⁾, particularmente cuando son empleados en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, sólo 3 de estos medicamentos han demostrado ser efectivos en la quimioprofilaxia de la enfermedad, la amantadina, la rimantidina y el oseltamivir. Es importante recordar que la utilización de salicilatos está contraindicada en pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de influenza, por el riesgo de desarrollar el Síndrome de Reye, principalmente con influenza B.

Derivados del amantadino

Estos fármacos se administran por vía oral y se utilizan ya sea para el tratamiento o prevención de influenza. Tanto la amantadina como la rimantidina inhiben la replicación de los virus de Influenza A, pero no los de influenza B, al bloquear a la proteína M de membrana. La amantadina (Antiflu-des, laboratorios Chiroin) se utiliza para el tratamiento de la influenza A en sujetos mayores de un año de edad. La rimantidina (Gabirol, laboratorios Chiroin) se utiliza para el tratamiento de la influenza A en adultos, no se utiliza durante la edad pediátrica ni en adolescentes. Ambos fármacos se utilizan para la quimioprofilaxia de la Influenza A en individuos mayores de 1 año.

Cuando se administran dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, estos medicamentos disminuyen la excreción viral y reducen en promedio un día la duración de la enfermedad⁽¹⁷⁻²¹⁾. El tratamiento se recomienda por 5 días⁽¹⁷⁾ y cuando se utilizan para quimioprofilaxia, la amantadina y la rimantidina son efectivos en un 70-90% en prevenir síntomas de la influenza A. La eficacia y efectividad de la amantadina y rimantidina para prevenir las complicaciones de la influenza son hasta el momento desconocidas, sin embargo, ambas drogas se utilizan con excelente efecto en brotes de Influenza A en asilos de ancianos, hospitales, cuarteles militares o en contactos intradomiciliarios. Los efectos adversos atribuibles son principalmente gastrointestinales y del sistema nervioso central. La toxicidad al sistema nervioso central ha sido descrita principalmente en personas mayores de 55 años e incluye mareos, dificultad para concentrarse, ansiedad, insomnio, y convulsiones en pacientes con enfermedad epiléptica preexistente. La rimantidina tiene menos efectos adversos en el sistema nervioso central. No se recomienda la utilización de amantadina o rimantidina durante el embarazo por considerarse teratogénicas. Se ha descrito resistencia viral a los dos medicamentos ⁽¹⁷⁻²¹⁾.

Inhibidores de la neuraminidasa

Los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir) son compuestos químicamente relacionados que tienen actividad contra influenza A y B ⁽¹³⁻¹⁶⁾. El zanamivir y el oseltamivir bloquean el sitio activo de la neuraminidasa, la cual es común para los virus de influenza A y B. Este efecto resulta en agregación viral en la superficie de la membrana celular del huésped y reduce el número de virus liberados de células infectadas ^(17,19-21).

Tabla 3. Dosis diarias recomendadas de los antivirales contra influenza tanto en tratamiento como quimioprofilaxia de acuerdo a grupos etáreos.

Antiviral	1-6	7-9	10-12	13-64	> 65
• Amantadina					
– Tratamiento influenza A	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg al día
– Profilaxis influenza A	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg al día
• Rimantidina					
– Tratamiento influenza A	NA	NA	NA	100 mg, dos veces al día ^^	100 mg al día
– Profilaxis influenza A	5 mg/kg/día, hasta 150 mg, dos veces al día	5 mg/kg/día hasta 150 mg dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg, dos veces al día	100 mg al día
• Zanamivir					
– Tratamiento influenza A y B	NA	10 mg dos veces al día	10 mg, dos veces al día	10 mg, dos veces al día	10 mg, dos veces al día
• Oseltamivir					
– Tratamiento influenza A y B	Según peso del niño*	Según peso del niño	Según peso del niño*	75 mg, dos veces al día	75 mg, dos veces al día
– Profilaxis influenza A y B	NA	NA	NA	75 mg al día	75 mg al día

NA = No aplica. Adaptado de la referencia 17.

* La dosis recomendada para niños es de acuerdo al peso: < 15 kg: 30 mg, dos veces al día; 15 a 23 kg: 45 mg, dos veces al día; > 23 a 40 kg, 60 mg, dos veces al día; > 40 kg: 75 mg, dos veces al día

^^ Se recomienda reducir la dosis a 100 mg por día para personas con disfunción hepática o aquellos con depuración de creatinina menor a <10 ml / min (con amantadina y rimantidina)



Cuando se utilizan estos medicamentos en las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad, disminuyen la excreción de virus y reducen la duración por un día de los síntomas de la influenza. Sin embargo, ensayos aleatorizados han mostrado que el uso de oseltamivir disminuye las complicaciones asociadas a influenza de las vías respiratorias bajas como son la neumonía y bronquitis, disminuye del uso de antibióticos y disminución el riesgo de hospitalización. Estos resultados fueron observados tanto en adolescentes y adultos sanos, así como en aquellos individuos en grupos de alto riesgo de complicaciones. Ningún estudio ha evaluado el impacto de estos medicamentos en la mortalidad asociada a influenza.

Los efectos adversos de los inhibidores de la neuraminidasa no han sido ampliamente estudiados y se tiene poca experiencia debido a que comenzaron a utilizarse clínicamente en 1999. El oseltamivir se ha asociado a náusea y vómito. Con zanamivir han aparecido síntomas como náusea, vómito, mareos, diarrea y tos. Se ha descrito pocos efectos adversos en el sistema nervioso central con oseltamivir y zanamivir. El zanamivir no se recomienda en personas con enfermedades pulmonares de base por el riesgo de precipitar broncoespasmo. Existe información limitada en relación al uso de los inhibidores de la neuraminidasa en mujeres embarazadas. En relación al desarrollo de resistencia viral existe evidencia que ocurre en 5,5% de cultivos en pacientes pediátricos, sin embargo, la experiencia en relación a este aspecto es limitada por el corto tiempo su uso. El zanamivir (Relenza, Glaxo-Smith Kline Beecham) es un compuesto en polvo inhalado oralmente que se utiliza en personas mayores de 7 años. El oseltamivir (Tamiflu, Roche) es una cápsula administrada oralmente o en suspensión oral que se utiliza en niños mayores de un año. El oseltamivir se utiliza como quimiopprofilaxia para influenza en personas mayores de 13 años⁽¹⁷⁻²¹⁾.

CONCLUSIONES

La influenza es una enfermedad infecciosa viral de alto impacto en salud pública y con un potencial epidémico que es preocupante en diversos aspectos en forma global, motivo por el cual su prevención debería ser una prioridad en todos los países⁽²²⁾. Recientemente la influenza aviaria plantea una seria preocupación para la humanidad que obliga aun mas a reforzar las ideas y estrategias que sobre la prevención deben enfocarse⁽²³⁾. Los avisos de la naturaleza son constantes, acerca del riesgo inminente de algunas infecciones emergentes que tienen la potencialidad de diseminarse mundialmente y tener un impacto devastador. Hoy más que nunca los brotes de influenza aviaria que han ocurrido en aves y

en humanos constituyen un claro recordatorio para los sistemas de salud pública sobre la importancia de estar preparados para responder a una posible pandemia de influenza⁽²³⁾. La vacunación, como una estrategia más de prevención, debe extenderse su aplicación en grupos de riesgo en todos los países de la región, que no escapen a la posibilidad de ser afectados por una pandemia de influenza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). MMWR 2003;52 (RR-8):1-34.
2. Treanor J. Influenza virus. En: Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed. Mandel GL, Bennet JL, Dolin R. Churchill-Livingstone, Philadelphia PA, 2000:1823-1849.
3. CDC. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2004;53(RR06):1-40.
4. Fedson DS for the National Vaccine Advisory Committee. Adult immunization: summary of the National Vaccine Advisory Committee report. JAMA. 1993;153:2105-11.
5. CDC. Update: Influenza activity, United States, 2003-2004 Season. MMWR. 52(49):1197-202.
6. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. Vaccine. 2000;18:957-1030.
7. Melvilla DS, Shortridge KF. Influenza: time to come to grips with the avian dimension. Lancet Infect Dis. 2004;4(5):261-2.
8. Gensheimer KF, Meltzer MI, Postema AS, Strikas R. Influenza pandemic preparedness. Emerg Infect Dis. 2003;9(12):1645-8.
9. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of inter pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25 year prospective study. J Infect Dis. 2002;185:147-52.
10. Franco-Paredes C, Rodriguez-Morales AJ, Santos-Preciado JI. Agentes del Bioterrorismo: preparándose para lo impensable. Rev Invest Clin. 2005;57:695-705.
11. Dirección General de Epidemiología: Anuarios de Morbilidad. Disponible en: <http://www.dgepi.com.mx>. Consultado Junio 18, 2005.
12. Rodriguez-Morales AJ, Lakatos I, Landaeta K. Influenza Mortality in Venezuela: 1950-1999. 16th Clinical Virology Symposium and Annual Meeting Pan American Society for Clinical Virology. Clearwater Beach, Florida, Estados Unidos de América. 30 abril-3 mayo de 2000. Poster N° S29.
13. Morishima T, Togashi T, Yokata S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis. 2002;35:512-7.
14. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med. 1995;333:889-93.
15. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. J Am Med Assoc. 1999;282:137-44.
16. National Network for Immunization Information. Thimerosal in influenza vaccines. Disponible en www.immunizationinfo.com. Consultado: Junio 18, 2005
17. CDC. Antiviral Agents for Influenza: Background information for clinicians. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm>
18. CDC. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR. 1999;48:RR-14.
19. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Br Med J. 2003;326:1-7.
20. Gubareva L, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet. 2000. 355:827-35.
21. Hayden FG, Atman R, Schilling M, et al. Use of selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med. 1999;341:1336-43.
22. Santos-Preciado JI, Franco-Paredes C. Vacunación contra influenza en la infancia: una estrategia preventiva de prioridad nacional. Salud Publica Mex. 2004;46:498-500.
23. Franco-Paredes C, Téllez I, del Río C, Santos-Preciado JI. Pandemia de influenza: posible impacto de la influenza aviaria. Salud Publica Mex. 2005;47:107-9.