

INFLUENZA

Dr. Fernando Baraona

Residente de Medicina Interna

INTRODUCCION

Influenza es la más frecuente enfermedad respiratoria, que se caracteriza por ser altamente contagiosa y causante de epidemias y pandemias; afecta a todos los grupos etáreos y puede recurrir en un individuo durante su vida. Se conoce su presencia desde la antigüedad.

Es motivo de frecuentes consultas ambulatorias durante el invierno y de ingreso a los centros hospitalarios, en especial de la población mayor de 65 años; debido al desarrollo de neumonías y complicaciones de la esfera cardiovascular y que a su vez, son responsables de la alta mortalidad de esta enfermedad.

Su cuadro clínico es variado, sobretodo en la población de mayor riesgo, por lo que debiera sospecharse en aquellos pacientes que se hospitalizan por descompensación de su enfermedad de base, sin una causa aparente, en épocas de epidemia.

Se ha demostrado que la vacunación anual con virus inactivado es el método más eficaz en reducir el impacto de esta enfermedad en la población de riesgo. A pesar de las medidas implementadas en la prevención y tratamiento de ésta, aun causa gran morbimortalidad en el mundo entero.

ASPECTOS BÁSICOS: VIRUS INFLUENZA

El virus de la influenza pertenece a la familia de *orthomyxoviridae* y se caracteriza porque en su superficie presenta dos glicoproteínas: hemaglutininas y neuraminidasas, que son útiles en su tipificación.

Se reconocen cuatro géneros:

Virus influenza A

Virus Influenza B

Virus Influenza C

Thogotovirus

En el virus de influenza A, se distinguen 4 subtipos según las diferencias genéticas y serológicas en estas proteínas de superficie y de los genes que las codifican.

Hay 15 subtipos de Hemaglutinina (H₁-H₁₅) y 9 de Neuraminidasa (N₁-N₉).

De este modo, los subtipos de Influenza A que se han identificado responsables de las pandemias son:

H₁ N₁

H₂ N₂

El reservorio del virus lo constituyen las aves acuáticas, donde se replican en el tracto respiratorio y gastrointestinal.

El impacto que tendrá en la población se deberá al grado de variación antigénica en estas dos glicoproteínas, por mecanismos que se conocen como *antigenic drift* y *antigenic shift*. El primero se presenta tanto en influenza A como B y corresponde a la acumulación de mutaciones puntuales en los genes que codifican a hemaglutinina y neuraminidasa. Éste forma parte de la evolución continua del virus.

Por *antigenic shift* se entiende a una variación antigénica más profunda que ocurre sólo en influenza A y que conduce a la aparición de nuevas hemaglutininas o neuraminidasas, que son distintas a las circulantes en los años previos.

ASPECTO BASICOS: EPIDEMIOLOGIA

Se caracteriza por producir epidemias anuales, recurrentes y pandemias que se extienden rápidamente y afectan todos los grupos de edad.

El impacto poblacional dependerá fundamentalmente de tres características:

- El grado de variación genética

- El porcentaje de población inmunizada

- La virulencia del virus

El virus se replica en el epitelio columnar del tracto respiratorio, que corresponde a su reservorio. Se transmite de persona a persona, a través de partículas de aerosol que se eliminan al estornudar, toser y/o hablar; así como también, por contacto directo. En ambientes cerrados es capaz de permanecer viable por 24 horas.

El período de incubación es de 1 a 4 días, en cambio, el período de contagio depende de la edad y del estado inmune, que se puede iniciar desde 1 día antes hasta 5-7 días después de la aparición de los primeros síntomas.

CUADRO CLINICO

Se caracteriza por la aparición en forma abrupta de los siguientes síntomas: fiebre (hasta 40°), calofríos, cefalea, odinofagia, mialgias, CEG marcado, anorexia y tos seca. La fiebre por lo general alcanza mayor intensidad a las 24 horas de aparición de los síntomas y se mantiene por un período no mayor a los 5 días.

Al examen físico, se encuentra un paciente aspecto decaído, con rubicundez facial, conjuntivas y mucosas hiperémicas y rinorrea serosa.

En general los síntomas que son comunes a todos los grupos de edad son mialgias, anorexia y cefalea.

Complicaciones

Pulmonares: La principal complicación es la neumonía viral que tiene una alta mortalidad y se presenta dentro de las primeras 24 horas del cuadro febril; se caracteriza por tos seca que luego se hace productiva, taquipnea, crépitos difusos, cianosis e insuficiencia respiratoria. En la Radiografía de Tórax se observan imágenes similares a la infección bacteriana. Tiene una evolución tórpida a pesar del tratamiento antibiótico.

La otra complicación frecuente es la neumonía bacteriana secundaria, dada por la aparición de fiebre y tos con expectoración durante la convalecencia del cuadro viral. Los principales agentes identificados son: neumococo, *s. aureus*, *H. influenzae* y *sp. hemolítico A y B*. Tiene buena respuesta al tratamiento antibiótico.

También se puede observar exacerbación de bronquitis agudas (en pacientes con limitación crónica del flujo aéreo y fibrosis quística, por ejemplo) y cuadros de obstrucción bronquial en asmáticos.

Neurológicas: Se ha descrito el síndrome de Reye, caracterizado por encefalopatía e infiltración grasa hepática. Otras complicaciones son la encefalitis post influenza, alteración en tiempos de reacción, mielitis transversa y síndrome Guillian Barre.

Otras menos frecuentes son el síndrome de shock tóxico por *S aureus*, miositis y alteraciones tanto en el ECG como de las enzimas cardíacas.

DIAGNOSTICO

Se han desarrollado distintas pruebas diagnósticas que tienen alta sensibilidad y se diferencian en su utilidad clínica para tomar decisiones. La muestra se obtiene a través de un hisopado nasofaríngeo

Aislamiento viral (cultivo): Constituye el *gold standard*. El problema es su demora en los resultados, lo que limita su utilidad clínica. Permite reconocer subtipos y evaluar resistencia a drogas.

Detección de proteínas virales: son test fáciles y rápidos. Menos sensibles que el cultivo, pero el resultado se obtiene en menos de una hora, por lo que permite iniciar tratamiento. Algunos permiten identificar a ambos géneros de influenza.

Detección de ácido nucleico viral: se realiza una amplificación del material viral por medio de la técnica de PCR. También permite identificar subtipos.

Serología: se basa en la detección del ascenso de anticuerpos en 2 muestras al inicio y 10-14 después de presentados los síntomas. Reconoce ambos géneros del virus, pero no es útil en la toma de decisiones.

TRATAMIENTO

Se conocen dos familias de drogas antivirales en el control de la influenza:

Amantadina y Rimantadina

Interfieren en la replicación del virus influenza A, mediante el bloqueo del canal iónico formado por la proteína M_2 , que es esencial en la disolución de la cobertura viral y así lograr incorporar su material genético en la célula huésped.

Al indicarse dentro de las primeras 48 horas de enfermedad, reduce la severidad y duración de los síntomas (en un día) y disminuye la carga viral en las secreciones respiratorias. La Rimantadina se caracteriza por presentar un perfil farmacológico más seguro, ya que la Amantadina produce alteraciones neurológicas como confusión en pacientes de edad y nefrópatas, ya que se elimina por vía renal.

Zanamivir y Oseltamivir

Estas drogas son inhibidores de neuraminidasa y análogos de N-acetilneuramínico, que es un componente de las mucoproteínas de secreciones respiratorias. El virus puede penetrar a la superficie celular mediante la actividad

de la enzima neuraminidasa. Así, estos inhibidores previenen la infección viral de Influenza A y B, disminuyendo también la liberación viral de las células infectadas. La forma de administración puede ser oral o inhalatoria. Tiene muy pocos efectos adversos.

Si se administran dentro de las primeras 48 horas, acortan los síntomas en 1-2 días. No se ha demostrado beneficio como profilaxis y la ventaja que tienen es que desarrollan menor resistencia viral que amantadina.

PREVENCION

Vacunas

En la respuesta inmune, los anticuerpos anti-hemaglutinina neutralizan la infectividad viral, en cambio, los anticuerpos anti-neuraminidasa modifican la severidad de la enfermedad. La vacuna tiene la capacidad de inducir una respuesta inmune del tipo anti- hemaglutinina.

La vacuna inactivada es segura. Induce inmunidad entre 60-90% de los pacientes, aunque la respuesta es menor en adultos mayores. Generalmente es bien tolerada, aunque esta contraindica en las personas alérgicas al huevo.

Se asoció a la ocurrencia del Síndrome de Guillian Barre durante el programa de inmunización en 1976 en Estados Unidos, pero estudios posteriores lo descartaron.

La vacuna esta indicada en las personas de alto riesgo, es decir: mayores de 50 años, residentes de hogares, enfermos crónicos, portadores de enfermedades cardiopulmonares e inmunosupresión y embarazadas en tercer trimestre.

También deben vacunarse aquellas personas que puedan transmitir el virus como por ejemplo: personal de salud, empleados de hogares de ancianos y convivientes de personas de alto riesgo; basados en estudios que han demostrado disminuir la incidencia de infección viral, disminuir los días de enfermedad y disminuir días de ausencia laboral.

Drogas antivirales

El uso de drogas antivirales como profilaxis primaria tiene entre 70-90% de efectividad en pacientes de alto riesgo no vacunados, inmunocomprometidos, con hipersensibilidad al huevo, hogares de reposo, personal de salud y pacientes hospitalizados en contacto con enfermos.

El tiempo de profilaxis no está claro, se recomienda administrar por 14 días aproximadamente y por lo menos 7 días desde el último caso (en pacientes hospitalizados, por ejemplo).

CONCLUSIONES

La influenza es una enfermedad de alta morbimortalidad y que además trae como consecuencias altos costos económicos. Debe tenerse un alto índice de sospecha en épocas de epidemia. La prevención tiene un rol fundamental, en especial, del personal de salud.

BIBLIOGRAFÍA

"Prevention and treatment of Influenza" Couch, R. NEJM 2000; 1778-86

"Influenza" Cox, N. The Lancet 1999; 354: 1277-82

"The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults"
Carman, W. et al. NEJM 1995; 333: 889-93

"Influenza in the acute hospital setting" Salgado, C. et al.
The Lancet 2002; 2:145-55

"Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals" Wilde, J et al.
JAMA 1999; 281: 908-13.

"Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the united states" Thompson, W. et al. JAMA 2003; 289: 179-86.