



Influenza: agente etiológico, manifestaciones, diagnóstico, prevención y control

Manuel Antonio Vargas Córdoba. Profesor Asociado, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

La influenza es una entidad infecto-contagiosa causada por un virus cubierto de 80 a 120 nm de diámetro con cápside de simetría helicoidal, que pertenece a la familia Orthomyxoviridae figura 1. Ya que todos los subtipos de influenza A existen en aves acuáticas que sirven de reservorio, la enfermedad no es erradicable; por lo tanto priman las medidas de prevención y control (2, 3, 4). La entidad clínica fue descrita desde la época de Hipócrates en el año 412 A.C (1).

Agente infeccioso: el virus influenza contiene dos géneros: virus influenza A y B y virus influenza C. Es un virus que posee un genoma de tipo ARN segmentado de polaridad negativa con un tamaño de 13.5 Kb y codifica para 12 proteínas. Los virus influenza A y B presentan ocho segmentos genómicos, mientras que el virus influenza C solo posee siete. El virus está compuesto de 1% de ARN, 70% de proteínas, 20% de lípidos y 8% de carbohidratos. Por poseer un genoma segmentado se produce una alta tasa de recombinación y reasociación genéticas. Las nucleocápsides son sensibles a las ARN asas. Existen ocho proteínas estructurales y cuatro proteínas no estructurales. Las proteínas estructurales son: la hemaglutinina (HA), la neuraminidasa (NA), las proteínas de matriz M1 y M2 (canal iónico), las nucleoproteínas (NP), una proteína NS2 y un complejo trimérico de polimerasa (PA, PB1 y PB2). En las células infectadas se encuentra una proteína no estructural denominada

NS1. Los virus influenza A, B y C pueden diferenciarse con base en las diferencias antigenicas presentes en su nucleoproteínas y proteínas de matriz (1,5). Los subtipos están dados por diferencias de las glicoproteínas (hemaglutinina y neuraminidasa). La HA del virus influenza A presenta una mayor variabilidad en sus secuencias de aminoácidos que el virus influenza B. En el caso de influenza C éste presenta una sola glicoproteína multifuncional. Morfológicamente los virus influenza A y B son indistinguibles mientras que el virus influenza C presenta una distribución simétrica de las glicoproteínas (1). Dado que el genoma viral no puede ser leído directamente por los ribosomas (ARN de polaridad negativa), el agente infeccioso codifica y empaqueta su propia ARN transcriptasa ARN dependiente. El ARNm es formado después que la partícula viral se ha denudado en la célula blanco (1, 3).

La organización genética del virus, la talla de sus ARNm, el tipo de proteínas codificadas y el número de ellas presentes por virión se resume en la tabla 1.

Los tipos A y en menor grado el B presentan variaciones antigenicas. Los cambios antigenicos pueden ser de tipo puntual y moderado y son conocidos como cambios antigenicos menores (del inglés drift). Por su parte los cambios antigenicos mayores (del inglés shift) están determinados por la recombinación genética y son los responsables de las grandes pandemias que han azotado el globo terráqueo en 1918, 1957 y 1968. Los virus influenza A y B están caracterizados por la rápida e impredecible variación antigenica (5). El éxito que posee el virus para mantenerse en la naturaleza es debido en gran parte a los cambios antigenicos en la HA y en la NA lo que hace al sujeto susceptible a nuevas cepas virales a pesar de haber tenido ex-

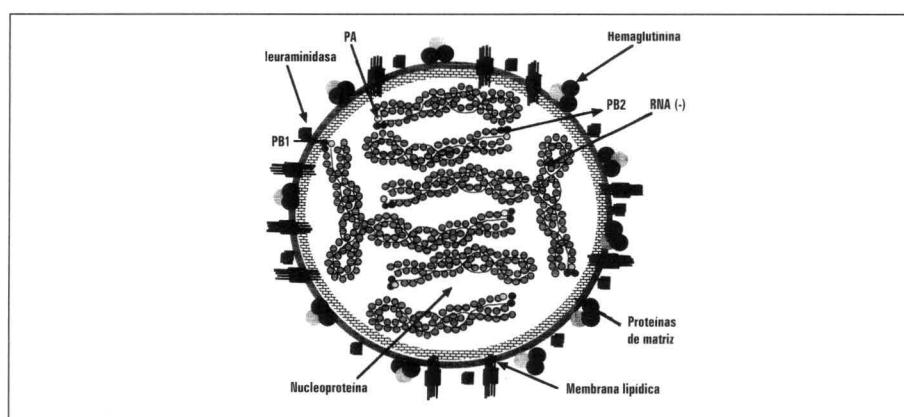


Figura. 1 Representación esquemática del virus Influenza.

Tabla 1. Proteínas codificadas por los segmentos genómicos de virus influenza A y B.

| Segmento | Longitud b | Proteína codificada | Copia por Virion |
|----------|------------|---------------------|------------------|
| 1 | 2320 | PB2 | 30-60 |
| 2 | 2320 | PB1 | 30-60 |
| 3 | 2211 | PA | 30-60 |
| 4 | 1757 | HA | 500 |
| 5 | 1540 | NP | 1000 |
| 6 | 1392 | NA | 100 |
| 7 | 1005 | M1 | 3000 |
| | 315 | M2 | 20-60 |
| | 276 | ? | - |
| 8 | 868 | NS1 | - |
| | 395 | NS2 | 130-200 |

posición previa a virus relacionados antigenéticamente (5).

La molécula de HA al igual de lo que se ha descrito en la glicoproteína gp 120 del HIV, presenta una gran tasa de cambio antigenético que no altera ni causa pérdida de las funciones básicas; de otro lado esta proteína presenta una gran variabilidad antigenética que hace impredecible los cambios antigenéticos y la evolución que pueda presentarse en un futuro; por lo tanto no resulta fácil el diseño de una vacuna que brinde una protección universal (1, 5).

Los virus influenza A y B son designados con base en los subtipos de hemaglutinina y neuraminidasa que presenten. Se han identificado 15 tipos de hemaglutinina y 9 de neuraminidasa lo que da lugar a 135 posibles combinaciones; no todas estas posibles combinaciones han sido reconocidas en la naturaleza (1, 5). Los virus humanos tipificados poseen 3 subtipos de hemaglutinina (H1, H2, y H3) y 2 subtipos de neuraminidasa (N1 y N2). De esta forma un virus puede ser designado como A/ Bangkok / 77 H3 N2 si corresponde a un tipo A aislado en 1977 con hemaglutinina subtipo 3 y neuraminidasa subtipo 2 que es prototipo de la cepa Bangkok.

Recientemente se aisló en Hong Kong un virus influenza de un paciente de 3 años quien falleció luego de ser hospitalizado en Unidad de cuidados intensivos con diagnósticos de: 1. Síndrome de Reye 2. Síndrome de dificultad respiratoria y 3. Neumonía viral aguda por virus influenza. En este caso se aisló virus influenza A que fue subtipificado como H5N1 de origen

aviar; éste virus altamente patógeno para las aves causó enfermedad severa en el paciente por la administración de aspirina (6). De los 17 casos adicionales reportados se presentó mortalidad en 5 (29%) y según lo muestran estudios filogenéticos de sus genomas, en todos fue muy clara la transmisión directa a partir de aves (7, 8). El virus influenza A (H5N1) muestra claramente que no es muy eficiente su transmisión de hombre a hombre, de allí que la epidemia se halla autolimitado (7, 8). La influenza (en francés gripe) cursa como una entidad epidémica o pandémica con mayor incidencia en los meses fríos y húmedos del año (distribución estacional en países de climas templados). Los brotes epidémicos son causados por virus producidos como fruto de la deriva antigenética. Las pandemias ocurren con intervalos de 10 a 30 años y son producidas por los cambios antigenéticos mayores (9).

Cuadro clínico: en aves acuáticas silvestres el virus se transmite por vía orofecal. La infección inicial de porcinos y equinos se realiza probablemente por contaminación fecal de aguas. Después de la transmisión al humano la diseminación se realiza predominantemente por vía respiratoria (2, 3). Las manifestaciones son variables y pueden estar ausentes (curso asintomático) o ser severas con cuadros fatales de neumonía

Tiene un comienzo súbito, con un período de incubación de uno a tres días, dependiendo del inóculo y de la respuesta inmune adquirida durante el curso de exposiciones previas al agen-

te. Los síndromes clínicos asociados a la infección son: la rinitis, faringitis, traqueobronquitis y neumonía. Los síntomas predominantes son la fiebre de hasta tres días de duración y que puede llegar a 41°C (promedio de 38-40°C) mialgias, altrágias, malestar y cefalea. Los síntomas respiratorios dependerán del síndrome clínico. Si el cuadro es compatible con una infección respiratoria alta se asociará a rinorrea, obstrucción nasal, estornudo, ardor de garganta, y aumento de las secreciones faríngeas y nasales. En los cuadros de infección respiratoria baja son frecuentes la tos seca o productiva con expectoración mucoide o purulenta. La tos puede persistir por una a dos semanas. Desde el punto de vista radiológico puede observarse un infiltrado bronconeumónico alveolar focal o las densidades de tipo intersticial. También pueden observarse sombras de tipo hiliar, nodular, reticular o perihiliar difuso o no mostrar ningún tipo de alteración radiológica. La auscultación pulmonar puede mostrar roncus o ser normal. Los síntomas constitucionales persisten por siete días y los síntomas generales como la laxitud y malestar se pueden observar por dos a tres semanas adicionales (1, 3, 9, 10). La pérdida de la cubierta mucociliar favorece la adherencia de bacterias presentes en el tracto respiratorio alto (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) y por ende la infección bacteriana secundaria (3).

Respuesta inmune: El virus influenza es un agente que causa infecciones agudas con replicación viral confinada al epitelio de las superficies mucosas (3). Por esta razón la respuesta inmune desencadenada durante el curso de la infección se limita a nivel de las mucosas. Durante el curso de la infección se producen anticuerpos contra las proteínas HA, NA, NP y M, los anticuerpos dirigidos contra las proteínas HA y NA, son de tipo neutralizante, y se asocian a resistencia a la infección y/o enfermedad, no así los dirigidos contra los antígenos

M1 y NP (1,3). En el curso de la infección primaria se pueden detectar por técnicas de ELISA la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgA, IgM e IgG en las secreciones nasales. El predominio de estas inmunoglobulinas es mayor para la IgA y menor para la IgM e IgG.

Durante el curso de una infección secundaria el isotipo IgA es también el predominante. La IgA secretoria constituye el pilar fundamental de la defensa natural. La IgA puede actuar no solo a nivel de la superficie mucosa neutralizando el virus, sino que también puede actuar a nivel intracelular durante el transporte que realiza esta inmunoglobulina a través de las células epiteliales (3). Se ha demostrado la existencia de linfocitos B de memoria, de tal forma que cuando nos reexponemos al virus o al antígeno viral hay un rápido aumento de la IgA en la mucosa del tracto respiratorio alto. También se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgA, IgM e IgG (1). Se ha podido demostrar una correlación entre los niveles séricos de IgG anti-virus influenza maternos y la edad de presentación de un cuadro sintomático de influenza en el recién nacido. La duración de la inmunidad luego de infección natural puede variar entre dos y cuatro años dependiendo de la deriva antigenica del virus (1, 5, 9). El punto de vista que predomina es que la inmunidad posexposición medida como la capacidad para limitar los síntomas clínicos puede durar varios años después de la infección natural; sin embargo, pueden ocurrir infecciones que cursen de una forma subclínica, lo cual explica en parte por que un mismo agente viral se asocia con infecciones respiratorias altas y bajas (1,9). La infección por virus influenza no tiene un efecto dramático sobre las poblaciones leucocitarias y solo puede una discreta linfocitosis en los primeros tres días del cuadro clínico. En los primeros días puede observarse una disminución en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (1). Las células infectadas por virus influenza pueden ser destruidas por

anticuerpos y complemento, por lisis celular mediada por anticuerpos o por linfocitos T citotóxicos (LTC). Estos LT son de fenotipo CD8+ y tienen restricción de tipo HLA I, aparecen en sangre periférica luego de 6-14 días después de infección o vacunación y desaparecen hacia el día 21. Los otros LTC involucrados en la respuesta inmune son los de fenotipo CD4+ y por lo tanto de tipo ayudador; es importante resaltar que estos linfocitos con selectividad para para antígenos NP o M pueden colaborar con los linfocitos B productores de anticuerpos anti HA mejorando el tipo de respuesta de los anticuerpos protectores (1).

El papel que juega la respuesta celular presente en el tejido linfoide intrapitelial y la presentación antigenica a nivel de las mucosas no está muy bien establecido. Sin embargo, la replicación viral puede terminar en 10- 14 tiempo muy corto para poder medir una respuesta humoral local o una respuesta primaria en las mucosas; esto sugiere o bien que la respuesta celular es importante o que en este período se han dado cambios las células hospederas (pérdidas del borde en cepillo, de receptores o descamación celular) que inhiben la replicación (3).

En modelos murinos en los cuales se administró vacuna inactivada por vía subcutánea (50mg de proteína por dosis) en los días 0 y 28 y reto al día 56 con 10^4 unidades formadoras de placa (p.f.u.) intranasales de virus influenza, se demostró que los animales inmunizados presentaban una franca disminución en la replicación viral a nivel pulmonar, una disminución de la replicación viral en la tráquea y efecto solo parcial en la nasofaringe. En otros términos los animales vacunados pudieron ser infectados, pero la excreción viral se disminuyó en 10-100 veces. Los animales inmunizados por vía intranasal no pudieron ser infectados al día 56 (no se detectó virus en los tejidos analizados); también presentaron mejores niveles de IgA en saliva y niveles más bajos de Ig en suero (11). La respuesta a las vacunas de tipo virus total, fragmentado y subunitario

estará en gran parte determinada por la experiencia previa que posea el paciente contra el virus de la influenza A del mismo subtipo (1). Durante la vacunación de 1977 gran parte de la población adulta menor de 24 años no había tenido contacto con el virus influenza A H1N1 ya que este había circulado por última vez en 1957. Por esta razón, los menores de 24 años para lograr una respuesta serológica similar requirieron de dosis vacunales más elevadas que aquellos ya expuestos, donde una dosis de hemaglutinina de 20-30mg constituyen un excelente refuerzo inmunológico. Las dosis mayores se asocian a una mayor frecuencia de efectos secundarios (1).

Diagnóstico: el cuadro de infección por virus influenza no es específico de este virus y las manifestaciones son comunes a toda una serie de agentes virales. El especímen clínico que brinda los mejores resultados diagnósticos es el aspirado nasofaringeo tomado en los primeros 3 días de iniciado el cuadro clínico. Para dar un diagnóstico de certitud de la etiología de infecciones respiratorias por virus influenza se emplean técnicas que permitan el aislamiento del virus, determinar la presencia de antígenos virales y por último las evidencias serológicas de infección (10, 12).

El aislamiento viral requiere la utilización de diferentes líneas celulares ya que un solo tipo celular es insuficiente para aislar los diferentes tipos, subtipos o cepas de virus. Clásicamente se emplearon los huevos embrionados para aislar virus, actualmente solo se utilizan para la producción de virus con fines vacunales (12). Clínicamente se emplean con mayor frecuencia cultivos de células; entre las líneas celulares utilizadas se encuentran la MDCK, LLC- MK2, HEP-2 y HELA. El especímen clínico debe mantenerse durante su transporte a 4°C si el cultivo no demora más de 4 días, en caso contrario debe congelarse a - 70°C. Es necesario resaltar que un paso de congelación puede disminuir hasta en un 60% el número de partículas viables (infec-

ciosas) en una muestra, lo cual reduce sensiblemente el éxito de aislamiento. El virus no induce efecto citopático, por lo cual se pone en evidencia mediante técnicas de hemadsorción con glóbulos rojos humanos de tipo O o con eritrocitos de pollo o por marcación con anticuerpos. (12, 13). Entre las técnicas empleadas para detección del antígeno viral se dispone de técnicas rápidas por métodos de inmunofluorescencia indirecta en células descamativas del epitelio respiratorio.

Otro método para la detección de antígenos virales es el ensayo inmunoenzimático realizado en aspirados nasofaríngeos o a partir de células obtenidas por escobillonaje de la nasofaringe (13). Las técnicas de ensayo inmunoenzimático permiten un rápido tamizaje para el virus influenza A; sin embargo, las muestras negativas para la detección de antígenos virales deben remitirse a un laboratorio de virología para el cultivo con el fin de optimizar la sensibilidad de las pruebas y para lograr el aislamiento de otros virus (11, 12, 13).

Las pruebas serológicas emplean técnicas de fijación de complemento o de inhibición de la hemaglutinación. Para el diagnóstico presuntivo es necesario comprobar el aumento en los títulos de anticuerpos entre dos sueros pareados (tomados en fase aguda de la enfermedad y 2 a 3 semanas después). Serológicamente es significativo un aumento de 4 veces en los títulos hallados en la fase aguda de la enfermedad (12).

Vigilancia epidemiológica: los programas de vigilancia epidemiológica en casos de influenza tienen como finalidades las siguientes (9, 14):

1. -Determinar el período del año en el cual se producen casos, identificar a las cepas circulantes y detectar los cambios antigenicos en los virus.
2. -Realizar un monitoreo de los casos de enfermedad relacionados con influenza.
3. -Medir el impacto de la influenza en la mortalidad.

En nuestro medio se comenzó a realizar diagnóstico virológico desde mediados finales de la década de los 80 y existen estudios realizados en poblaciones pediátricas (15, 16). Desde hace dos años y debido a la aparición de un brote epidémico que popularmente se designó como el abrazo del pato, se vienen realizando estudio de casos y vigilancia epidemiológica mediante el diagnóstico virológico de especímenes respiratorios forma periódica. La información recolectada responde a las preguntas de dónde y cuándo ocurren los casos de influenza y que tipos se encuentran circulando. Del comportamiento epidemiológico mundial por más de 40 años podemos resaltar los siguientes puntos claves (9, 14):

1. -Cada epidemia tiene un comportamiento único.
2. -Durante la época epidémica se puede infectar 10 a 20% de la población; sin embargo, las tasas de ataque son variables en los diferentes grupos etáreos.
3. -1% de los infectados requiere hospitalización.
4. -La mortalidad debida a influenza o sus complicaciones llega a un 8% entre los individuos hospitalizados.

Admitiendo que estos porcentajes observados en las casuísticas mundiales se estimaría que para la población colombiana se presentarían entre 3.000 y 6.000 casos fatales cada año por influenza.

Vacuna contra la influenza: existen ciertas dificultades para la prevención de las infecciones respiratorias agudas virales; estas dificultades las podemos clasificar en tres categorías: factores asociados a la partícula viral, factores inmunológicos y factores epidemiológicos (1). De los factores virales debemos mencionar la variabilidad antigenica (influenza) y el alto número de serotipos (Rhinovirus y Adenovirus) presentes en algunos agentes infecciosos. Entre las dificultades de tipo inmunológico están: los cortos períodos de incubación que im-

piden establecer una respuesta inmune sólida, la corta duración de la respuesta de tipo IgA en las mucosas, la administración sistémica de vacunas que no inducen una respuesta inmune óptima en las mucosas, el rápido aclaramiento viral cuando la vacuna se administra en las mucosas y finalmente el hecho que algunos virus inactivados al ser administrados en forma sistémica (RSV, sarampión) se han asociado a sensibilización a virus silvestres con potencialización de los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Desde el punto de vista epidemiológico las dificultades radican en que el virus se disemina rápidamente, los síntomas iniciales no son característicos de cada agente viral y finalmente existe falta de claridad y dificultad para definir la eficacia, prevención y mitigación de la sintomatología (1, 3, 8).

Debido a las diferencias antigenicas que se presentan año tras año es necesario ajustar las cepas virales a los aislamientos y caracterizaciones que se hayan realizado de ellos durante la epidemia inmediata anterior. En el período comprendido entre septiembre de 1997 y mayo de 1998 los laboratorios vigías de la OMS estudiaron 87.063 especímenes respiratorios. De estos fueron positivos 12.266 para virus influenza (14%). El virus influenza A se encontró en 99.5% de los especímenes positivos (12.202 muestras) y el virus influenza B en 0.5% (64 muestras). 3.111 aislamientos de influenza A fueron subtipificados y de ellos 99.8% correspondieron a virus de tipo H3N2 y 0.2% a virus de tipo H1N1. La caracterización antigenica de 366 aislamientos influenza dio como resultado un 16% de virus similar al A/ Nanchang/ 933/95 que antigenicamente es idéntico al componente A/ Wuham/ 359/95 (H3N2) de la vacuna 1997-1998. El 84% de los aislamientos caracterizados correspondió a un virus similar al A/ Sidney/ 05/97 antigenicamente diferente al componente de la vacuna 1997-1998. Los 9 aislamientos de virus influenza B y los 6 de influenza A (H1N1) fueron idénticos a los componentes de

la vacuna 1997-1998 (14).

En el caso de influenza A y B múltiples cepas genéticamente distintas pueden cocircular por varios años. De esta manera las variantes epidémicas de influenza A no siempre evolucionan directamente a partir de las variantes epidémicas previas (2,4,5).

Con base en estos resultados la FDA y el Vaccines and Related Biological Products Advisorv Committee (VRBPAC) ha recomendado como cepas a incluir en la vacuna de 1998-1999 las cepas A/ Beijing/ 262/95 (H1N1), la A/Sydney/ 5/97 (H3N2) y la B/ Beijing/ 184/93. En Estados Unidos se emplea en lugar de la cepa B/ Beijing/ 184/93 la cepa B/Harbin/ 07/94 por sus favorables características de crecimiento (14). Existen tres tipos de vacunas de tipo inactivado: el virión entero, la vacuna fragmentada y la vacuna subunitaria. Actualmente se trabaja en la producción de vacunas de tipo vivo atenuado mediante técnicas de transferencia genética de los genes HA y NA de las cepas circulantes a un virus atenuado y adaptado al frío, la cepa A/Ann Arbor/ 6/60 (H2N2) (1, 17).

Eficacia de la Vacuna: la eficacia se refiere a que el tipo de respuesta inmune inducida por la vacuna sea adecuada, protectora, y duradera (1,14). La eficacia de la vacunación puede variar de una persona a otra (14). La efectividad de la vacuna contra la influenza cambia año tras año dependiendo del grado de similitud antigenica de las cepas vacunales (escogidas 9 a 10 meses previos al período epidémico) y las cepas que circulan durante el período que se quiere prevenir (1, 14). Las nuevas mutaciones que aparecen año tras año disminuyen la habilidad de los anticuerpos por la vacuna de inhibir y neutralizar el nuevo virus circulante, por lo tanto disminuyen la eficacia (1). A partir de estudios realizados en adultos jóvenes sanos, se ha calculado que la eficacia de la vacuna de influenza puede ser de 67- 92% (1). En un estudio de casos y controles se comprobó que la eficacia fue mayor para el subtipo H3N2 esto es debido a la iden-

tidad genética de la cepa vacunal y las cepas causante del brote epidémico (18). En personas ancianas que no conviven en ancianatos la vacuna reduce la hospitalización en un 70% y la mortalidad asociada a influenza en un 80%. En ancianos que conviven en ancianatos el riesgo de hospitalización se reduce en un 50%, la neumonía en un 60% y la mortalidad en un 80% (19). La vacuna es menos efectiva en prevenir la enfermedad; sin embargo, la vacuna disminuye la severidad de los síntomas mayores. La eficacia parece ser mayor después de la administración de dosis repetidas de vacuna que después de la primera dosis. La relación riesgo de mortalidad vs beneficio es de 200 a 400 a favor de la vacunación. Es necesario recalcar que personas que se encuentran incluidas dentro de los grupos a riesgo (ancianos, transplantados o inmunosuprimidos) pueden desarrollar una baja respuesta humorla a la aplicación de vacunas, disminuyendo la eficacia de las mismas (1,13,19).

La vacuna por el hecho de ser inactivada protege a la persona que recibe la vacuna. Si el individuo desarrolla una buena respuesta podrá limitar la infección y disminuir la severidad de la sintomatología. De otro lado el individuo vacunado al excretar menos virus se hace menos infectante y elimina una menor cantidad de virus. Para lograr un efecto amplio sobre la población y cortar un brote epidémico se requerirá de una vacunación masiva en una comunidad (1, 14).

Recomendaciones de vacunación: por su costo, eficacia, y características antigenicas ya señaladas, la vacuna es aconsejable por expertos de la ACIP en los siguientes casos (1, 14):

1. -Personas mayores a 65 años.
2. -Niños mayores de 6 meses o adultos con enfermedades crónicas de tipo cardiovascular o pulmonar incluyendo el asma bronquial.
3. -Niños mayores de 6 meses o adultos con enfermedades crónicas de tipo metabólico incluyendo la diabetes, insuficiencia renal, hemoglobinopatías o

inmunosupresión.

4. -Niños de 6 meses a 18 años que se encuentren recibiendo tratamientos prolongados a base de aspirina a fin de disminuir el riesgo potencial de Síndrome de Reye.

5. -Estudios han demostrado que la mujer embarazada puede tener riesgos mayores frente a la infección por virus influenza como resultado de cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo (sobrecarga cardíaca, manejo excesivo de líquidos, consumo de oxígeno aumentado, disminución en la capacidad pulmonar y cambios en el tipo de respuesta inmune). Por estas razones se recomienda a mujeres en segundo o tercer semestre de embarazo y en riesgo de exposición al virus influenza. Se calcula que se puede prevenir 2 hospitalizaciones por complicaciones del embarazo por cada 1.000 dosis aplicadas en este grupo.

6. -Personal que labora en ancianatos o manejan pacientes considerados como de alto riesgo (enfermeras, médicos, residentes, terapistas).

7. -Personas que convivan o esten en contacto continuo con pacientes de alto riesgo. Estas personas pueden estar infectadas de una forma clínica o subclínica o pueden transmitir el virus a las personas que cuidan o con quienes conviven.

Finalmente, por su seguridad biológica la vacuna podría ser suministrada a personas no incluidas en los anteriores grupos de riesgo que deseen ver disminuida la sintomatología general. En los últimos meses mediante campañas de mercadeo se ha querido realizar un uso indebido de las bondades de la vacuna que pretenden promover el uso amplio e indiscriminado de la vacunación para combatir el ausentismo. Es conveniente señalar que estas conductas ambiguas merecen conceptos como el referido por el Dr. J Avicenne (<http://www. Positifs. Org/c/c- 21.htm>) « ;Querer limitar el ausentismo secundario a las infecciones invernales constituye una utopía ya que la gran mayoría de faringitis, bronquitis, sinusitis y otitis no son causadas por el virus influenza! De todas

maneras combatir el ausentismo no ha sido jamas el fin de una vacuna. Recordemos una vez más que la vacunación se justifica para limitar la incidencia, más allá de un cierto nivel y limitar la aparición de formas graves de una enfermedad dada en una población»

Dosis de vacunación y vía de administración: a pesar de que existe un número limitado de tipos virales que circulen en un momento dado, los continuos cambios en la estructura antigénica del virus y el hecho que la respuesta inmune se limite a nivel de las mucosas hace que suframos múltiples episodios de infección y reinfección en el transcurso de nuestras vidas. La vacuna para ser 100% efectiva debería actuar mejor que la naturaleza, cosa que ninguna de las vacunas actualmente utilizadas es capaz de hacer. Por estas razones las vacunas utilizadas son actualizadas año tras año a los tipos y subtipos virales circulantes (14).

La vacunación debe realizarse en dosis única cada año, justificada esta frecuencia por los cambios antigenicos y por que los anticuerpos inducidos por la respuesta inmune disminuyen rápidamente a través del tiempo, siendo muy bajos al año (1, 14).

Ya que la mayoría de ensayos clínicos se han realizado utilizando como esquema la aplicación intramuscular, se ha generalizado la inoculación en región deltoida en adultos o la región anterolateral del muslo en niños menores. En niños para la primera vacunación se realiza la aplicación de dos dosis espaciadas por un período de un mes.

Efectos secundarios de la vacuna: con las primeras vacunas en los años 40s o 60s los síntomas que se asociaban eran mayores debido a las impurezas presentes en el inóculo, no eran infrecuentes la fiebre, cefalea, mialgias y fatigas. Estos síntomas en casos eran tan severos que la persona creía haber contraído influenza. Otra complicación que se reportó en 1976 y en menor escala en 1991 fue la polineuroradiculopatía ascendente (síndrome de Guillain Barré). Esta entidad se presentó den-

tro de las 10 semanas siguientes a la vacunación con una incidencia de un caso por 100.000 dosis administradas, es decir entre cinco y seis veces mayor a la presentada en la población general. La mortalidad asociada a Guillain Barré fue del 5% y las secuelas estuvieron presentes en un 5-10%. Los nuevos productos son inocuos y tienen como efecto más frecuente las molestias locales (dolor, eritema, induración y sensibilidad) que pueden observarse en las primeras 24 horas después de la aplicación en un 25-50% de los casos. En un 5-10% de los vacunados pueden presentarse síntomas generales como cefalea y febrícula de corta duración. Los efectos secundarios son mucho más frecuentes en las vacunas de virus totales que en las vacunas fragmentadas y subunitarias (1,14).

Un estudio realizado conjuntamente entre el CDC y la Cruz Roja Americana reveló que la vacuna contra la influenza estaba asociada a reacciones falsas positivas para HIV, HTLV-1 y Hepatitis C en donantes de bancos de sangre. El mecanismo propuesto es la presencia de una respuesta IgM no específica. Si bien los resultados de ELISA falsos positivos para HIV y HTLV-1 son de corta duración se desconoce la máxima duración de los falsos positivos para Hepatitis C. El riesgo de resultados falsos positivos es bajo $\leq 1,7\%$. (20).

Contraindicaciones para la vacunación: la contraindicación mayor para la vacunación es la alergia severa al huevo (hipersensibilidad de tipo anafilaxia). Otra contraindicación para la aplicación de la vacuna es la presencia de una enfermedad febril (1, 14).

Uso de antivirales en la profilaxis y tratamiento: si bien la vacunación es el método aconsejado para el control de las infecciones por virus influenza, es necesario anotar que existen agentes antivirales que pueden ser empleados en la prevención y control de las infecciones por virus influenza tipo A (14, 17, 20, 21).

Los compuestos denominados

adamantanaminas (amantadina y la rimantadina) pueden dar un nivel de protección entre el 70 y el 90%, comparable a el suministrado por la vacunación. Estos compuestos no son efectivos contra el virus influenza B ni contra otros patógenos virales respiratorios (14, 20, 21). El mecanismo de acción es variable y dependiente del subtipo viral (20). En algunos casos inhibe tempranamente en el ciclo de replicación viral durante la adherencia, penetración o denudamiento de la partícula viral, en otros casos tiene una acción tardía durante la fase de maduración de la partícula viral. Estudios de recombinación genética entre cepas sensibles y resistentes han demostrado que el gen que codifica para la proteína M2 es el principal factor determinante de resistencia. La proteína M2 posee 97 aminoácidos y actúa como bomba iónica y de intercambio de protones (20, 21). La proteína M2 tiene como funciones cambiar el pH de los endosomas y del aparato de Golgi en las etapas de denudamiento y de maduración de las hemaglutininas. De esta manera las adamantanaminas impiden los cambios conformacionales en la hemaglutinina necesarios para que ella proyecte su péptido de fusión a las membranas del endosoma y también la disociación de las proteínas de matriz (M1) de las ribonucleoproteínas, pasos necesarios para la entrada de los complejos de RNP al núcleo celular y dar inicio al ciclo de replicación (20,21).

La amantadina y rimantadina son efectivas en un 70 a 90% previniendo la enfermedad causada por virus influenza A. Está indicada en personas que hallan recibido la vacuna en fase tardía del período epidémico puede ser administrada en espera de una respuesta inmune por dos semanas en adultos o por seis semanas en niños (hasta dos semanas después de la segunda dosis). Estos medicamentos no interfieren con la respuesta inmune humorar. También está indicada para personas que no puedan vacunarse, o en brotes epidémicos causados por variantes de influenza A no incluido en la vacuna. La amantadina y rimantadina también

pueden administrarse como terapia precoz (primeras 48 horas) de las infecciones por virus influenza A y por espacio de tres a cinco días. Se han aislado cepas virales resistentes a estos medicamentos en pacientes que reciben el tratamiento o en aquellos en contacto con pacientes que benefician de la terapéutica; los virus resistentes emergen después de cinco a siete días de tratamiento. En las cepas resistentes se ha podido comprobar mutaciones en los nucleótidos que codifican para la porción transmembranal de la proteína M2. No hay evidencia que las cepas resistentes se diseminen en forma amplia dentro de la población. Tampoco se ha comprobado que la resistencia constituya un factor de viru-

lencia en estas cepas. La dosis terapéutica en adultos es de 200 mg/día y las dosis profilácticas es de 100 mg/ día (1, 21).

La reticencia para el uso de estos antivirales radica en varios factores, entre ellos se cuentan que la vacuna es altamente efectiva contra el virus influenza A y la falta de acción contra el virus de la influenza B, causante de hasta un 20% de las infecciones recurrentes en humanos.

Efectos indeseables severos de estos medicamentos son: cambios en el comportamiento, alucinaciones, agitación y convulsiones; estos son más frecuentes en personas con niveles séricos elevados, pertenecientes a la tercera edad, con alteraciones en la función hepáti-

ca o renal o con historia de convulsiones.

Los últimos antivirales (zanamivir, GS4104 y GS 4071) activos contra el virus influenza tienen como blanco la unión al sitio activo de la neuramidasa de una forma más eficiente y estable que el ácido siálico que es el residuo contra el cual actúan en la naturaleza. Por estas características permitirían ser usados en caso de infecciones por virus influenza A y B (17).

Otras medidas importantes para prevenir la transmisión consisten en el lavado de manos, el uso de guantes, máscaras y tapabocas. El personal médico y de enfermería infectado debe permanecer en casa a fin de evitar la transmisión nosocomial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Murphy BR, Webster RG.** Orthomyxovirus. En: Fields BN. Virology Philadelphia Lippincot- Raven Press. 1996; 1397-1445.
2. **Webster RG** Influenza: an emerging disease. *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4: 436-441.
3. **Wright PF.** Respiratory diseases. En : Nathanson N. *Viral Pathogenesis* Philadelphia Lippincot- Raven Press. 1997; 703-711.
4. **Webster RG, Kawaoka Y.** Influenza : an emerging and reemerging disease. *Sem. Virol* 1994; 5: 103- 111.
5. **Cox NJ, Bender CA.** The molecular epidemiology of influenza viruses. *Sem. Virol* 1995; 6: 359- 370.
6. **Claas ECJ, Osterhaus ADME, Van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG.** Human influenza (H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*.1998; 351: 472-477.
7. **Claas ECJ, De Jong JC, Van Beek R, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME** Human influenza virus A/ Hong Kong/ 156/ 97 (H5N1) infection. *Vaccine* 1998; 16: 977-978.
8. **De Jong JC, Claass ECJ, Osterhaus ADME, Webster RG, Lim WL.** A pandemic warning. *Nature*1997; 389: 554.
9. **Davenport FM.** Influenza viruses. En:
10. **Salih MAM, Herrman B, Grandien M, ElHag MM, Yousif M, Abdelbagi M, Mardh PA, Ahmed HS.** Viral pathogens and clinical manifestations associated with acute lower respiratory tract infections in children of the Sudan. *Clin. Diagn. Virol* 1994; 2: 201-209.
11. **Novak M, Moldoveanu Z, Schafer DP, Mestecky J, Compans RW.** Murine model for evaluations of protective immunity to influenza virus. *Vaccine* 11 1993; 55-60.
12. **Palumbo PE, Douglas G.** Respiratory tract infections. En : Spector S y Lancz GJ (Ed). *Clinical Virology Manual*. Elsevier. New York. 1991;263-282.
13. **Steed L, Salmon VC, Overall JC.** Identifications of influenza A virus by shell vial culture and two commercially available antigen detection method. *Clin Diagn Virol*. 1994; 2: 261-269.
14. **ACIP Prevention and control of influenza.** Advisory committee on immunization practices. *M.M.W.R.* 1998; 47: RR- 6.
15. **Borrero I, Fajardo L, Bedoya A, Zea A, Carmona A, de Borrero MF.** Acute respiratory tract infections among a birth cohort of children from Cali, who were studied through 17 months of age. *Rev. Inf Dis.* 1990; 12: S2 S950- S 956.
16. **Vargas- Córdoba MA, Velosa A.** Infección por virus respiratorios en niños: Estudio de 66 pacientes atendidos en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. *Pediatría*. 1991; 26: 44- 48.
17. **Laver WG, Bischofberger N, Webster RG.** Disarming Flu viruses. *Sci. Am.* 1999; 278: 56-65.
18. **Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Hoisset B, Valleron AJ** Field investigation of influenza vaccine effectiveness on morbidity. *Vaccine*. 1998; 16: 893- 898.
19. **Ahmed AE, Nicholson KG, Tam JS** Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-1990 epidemic. *Lancet*. 1995; 346: 591-595.
20. **Mac Kenzie WR, Davis JP, Peterson DA, Hibbard AJ, Becker G, Zarvan BS.** Multiple false positive serologic test for HIV, HTLV- 1 and Hepatitis C following influenza vaccination 1991. *J. A. M. A.* 1992; 268: 1015-1017.
21. **Hay AJ** The actions of adamantamines against influenza A viruses: inhibition of the M2 ion channel protein. *Sem. Virol.* 3: 1990; 21-30.
22. **Hirsh MS, Kaplan JC, D 'Aquila RT** Antiviral agents En : Fields Bn. Virology Philadelphia Lippincot- Raven Press. 1996; 431- 465.
23. **Direcciones Internet útiles:**
<http://www.cdc.gov/epo/mmwr>. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/flusurv>.