



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INFLUENZA HUMANA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ADRIANA AGUILAR PONCE

TUTORA: C.D. MARTHA CONCEPCIÓN CHIMAL SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Esta tesina se la dedico a mi Madre Marilo por todo su gran apoyo brindado durante toda mi trayectoria escolar y que sin su ayuda no hubiera logrado esto.

A mi hija Sofí, porque es mi principal motivo para seguir adelante, por su gran apoyo, y enorme paciencia, por estar conmigo siempre en las buenas y en las malas.

También a mi siempre buen amiga Fabi por su gran apoyo y paciencia.

A mi tutora Martha, por la ayuda y apoyo en la realización de este trabajo terminal.

Pero principalmente le doy gracias a Dios por permitirme llegar a este momento.

ÍNDICE.

1.- INTRODUCCIÓN.....	5
2.- PROPÓSITO.....	7
3.- OBJETIVO GENERAL.....	7
4.- OBJETIVO ESPECÍFICO.....	7
5.- HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.....	8
6.- VIRUS (<i>ORTOMIXOVIRIDAE</i>).....	12
7.- ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN.....	14
7.1 Clasificación	19
7.2 Nomenclatura.....	19
8.- VARIACIONES ANTIGÉNICAS.....	20
9.- CICLO DE REPLICACIÓN.....	22
10.- DIAGNÓSTICO.....	24
10. 1 Valor del diagnóstico clínico.....	25
10. 2 Microbiológico.....	25
10.3 Inmunológico.....	26
11.- ENFERMEDAD.....	27
12.- COMPLICACIONES.....	29
13.- PATOGENIA E INMUNIDAD.....	30
14.- TRANSMISIBILIDAD.....	33
15.- PREVENCIÓN.....	34
16.- EPIDEMIOLOGÍA.....	42
17.- TRATAMIENTO.....	44

18.- PLANES DE PREPARACIÓN Y RESPUESTA ANTE UNA PANDEMIA.....	47
19.- CONCLUSIONES.....	49
20.- FUENTES DE INFORMACIÓN.....	50
21.- SITIOS DE INTERNET (FIGURAS).....	52

1. 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 Influencia de la posición de las estrellas.

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 alveólos. Los síntomas son parecidos a los del 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.

En clínica, por lo regular, la Influenza es una enfermedad autolimitada que afecta a la población general, y la morbilidad y mortalidad son en particular considerables en ciertos grupos de población denominados de riesgo; la afección se transmite con rapidez durante las epidemias estacionales y afecta de 10% a 20% de la población.

Los virus de la Influenza humana pertenecen a la familia *Orthomixoviridae* y se clasifican en 3 géneros o tipos: A, B y C, según sean las diferencias inmunológicas de las nucleoproteínas.

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.

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.

La Influenza puede presentarse en formas epidémicas y más 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 etáreos a nivel mundial.

La Influenza ha sido el más estudiado de los virus y enfermedades virales, hasta la aparición del VIH hace dos décadas. En él se han centrado los intereses de los investigadores, epidemiólogos, médicos y de la industria farmacéutica, cuyos estudios son publicados en una vasta literatura.

A pesar de esto, poco se ha hecho en el pasado siglo para cambiar el patrón de las infecciones por Influenza, y nuestro futuro está claramente indicado en el pasado.

2. PROPÓSITO

Con base en la clasificación, identificación, etiología, las diferentes formas de transmisión, las formas de prevención y tratamientos, los odontólogos de práctica general y especializada deberán utilizar en cada paciente los métodos de barrera y control de infecciones para evitar la aparición de posibles contagios y prevención de infecciones cruzadas.

3. OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores etiológicos y de riesgo de la Influenza humana, así como los factores de riesgo de esta enfermedad.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificación de:

1. Factores de riesgo.
2. Patogenia del virus.
3. Diagnósticos diferenciales a través de diferentes métodos, de acuerdo a las características de cada virus con base a su historia natural aplicar el primer y segundo nivel de prevención.

5. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

La altamente contagiosa enfermedad respiratoria aguda conocida ahora como Influenza, parece que ha afectado a los humanos desde los tiempos antiguos.¹

El término influenza fue introducido en el siglo XV durante la edad media y se le atribuye al Papa Benedicto XIV para describir epidemias que eran atribuidas a las influencias astrales, derivando de la palabra latina 'influentia', aunque también se sostiene que otro posible origen es la expresión 'influenza di freddo', o sea, por la influencia del frío.²

Este término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII y durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como 'la grippe'.

Sin embargo desde el siglo 400 A.C., en los escritos médicos griegos "El Libro IV de la Epidemias", ya es posible encontrar referencias hechas por Hipócrates de lo que podría ser una enfermedad similar a la Influenza.

También existen registros que datan de 1173 D.C. que han sido tomados como las primeras descripciones probables de influenza epidémica.²

Datos históricos posteriores indican que el 9 de diciembre de 1493, la segunda expedición de Cristóbal Colón con 17 barcos y 1500 hombres aproximadamente, un día después de llegar al poblado La Isabela en la isla La Española sufrieron una enfermedad caracterizada por fiebre, síntomas respiratorios y malestar que duraban en su mayoría de cuatro a cinco días de manera muy similar a la gripe, denominada romadizo y que causó gran mortalidad entre los españoles y estragos entre los indios.

Junto a esta expedición llegaron cerdos, caballos y gallinas comprados en la isla Gomera. Estos encontrarían en el archipiélago Caribeño una abundante biodiversidad de aves acuáticas no conocidas previamente y a los indios precolombinos, quienes carecían de cerdos y caballos.²

Del mismo modo, se hace una descripción precisa de las principales características de la influenza en una carta enviada desde Edimburgo por Lord Randolph a Lord Cecil en Noviembre, 1562:

“Inmediatamente que la Reina (María) llegó aquí, ella cayó con una nueva enfermedad que es común en este pueblo, llamado aquí la *acquayntance*, la cual pasó a toda su corte, ya sean estos Lords, Ladies o damiselas o ya sea ingleses o franceses. Es una plaga en sus cabezas, y dolor en sus estómagos, con una gran tos, que en algunos permanece por más tiempo que en otros, mientras encuentra cuerpos aptos para desarrollarse.¹

La Reina estuvo en cama por seis días. No hubo peligro, no muchos murieron por la enfermedad, excepto algunos amigos ancianos. Mi Lord Murraye está enfermo ahora, el Lord de Lidlington la ha tenido, y yo estoy asombrado de decir que he estado libre de ésta”.¹

La primera pandemia claramente registrada se originó en Asia en el año 1580. En los siguientes siglos, se reportaron importantes pandemias de influenza en los años 1729, 1789, 1830 y 1898.

Robert Johnson en 1793 describió con claridad el brote de 1789 ocurrido en los EUA “como *una enfermedad que causa postración con un repentino cuadro febril, que dura de cuatro a cinco días y que es seguido de un período de recuperación que dura varias semanas con tos y debilidad y que ataca a personas de mediana edad*”.²

En 1892, Richard Pfeiffer identificó el *Haemophilus influenzae*, él y otros eminentes microbiólogos erróneamente llegaron a la conclusión de que esta bacteria Gram negativa de forma variable era la causa de la gripe.

Así, la etiología de la influenza permanecería desconocida hasta 1930 -1933, en que se logró aislar por primera vez a nivel de laboratorio el agente etiológico de esta enfermedad, primero en cerdos por Richard Schope y luego en humanos por un grupo de investigación dirigido por Patrick Laidlaw y el Medical Research Council del Reino Unido.²

La gran pandemia de 1918-19 fue sin precedentes. Estimaciones van de un mínimo de 20 millones de muertes en todo el mundo y hasta más del doble de este número.¹

Unos 25,000 casos clínicos de Influenza fueron observados durante el invierno de 1918-19. Sólo en Filadelfia durante la tercera semana de octubre, en 1918, hubo 4,600 muertes.

La mayoría de las ciudades principales y otros lugares públicos fueron cerrados, y los hospitales estaban excedidos y faltos de servicios médicos. Adultos sanos previamente, enfermaron y murieron en un lapso de 24 horas.¹



Figura. 1

Las fuerzas armadas americanas fueron golpeadas fuertemente, por el envío de tropas Americanas al frente oeste en el verano de 1918. Las muertes en las fuerzas armadas americanas sumaron 43,000, cerca del 80% del número total de americanos muertos durante la guerra.

Las bajas y eventual falla de la ofensiva alemana, se creyó por algunos generales alemanes, fueron causadas por la Influenza.¹



Figura. 2

Aún no es claro como la pandemia pudo ser tan letal. Ciertamente, infecciones bacterianas secundarias que causaron neumonía y otras condiciones serias fueron en algunos casos, sino en la mayoría, la principal causa de muerte. Tales infecciones pueden ser tratadas el día de hoy efectivamente con antibióticos.¹

El nombre dado a la pandemia de 1918-19 durante la Primera Guerra Mundial, como “gripe o influenza española”. Aunque el virus no se originó en España, este fue el primer país afectado del continente europeo, donde se le dio una gran cobertura de prensa a los primeros estallidos tempranos de la enfermedad, motivo por el cual se le otorgó equivocadamente esta denominación de origen.^{1,2}

Es difícil acertar la primera área geográfica afectada, ya que la pandemia vino en tres olas: en la primavera de 1918, el invierno de 1918 y los primeros meses de 1919. No se enfocó atención a la enfermedad hasta que la ola “asesina” del invierno de 1918 había atacado.

Algunas autoridades adjudican el origen de la primera ola de la epidemia a China en marzo de 1918, información más certera se puede encontrar en reportes de la armada americana. Estos reportes describen el primer grupo de casos de influenza entre tropas estacionadas en Fort Riley en Kansas el 11 de marzo de 1918.¹

La segunda y tercera pandemias, con un estimado de 4 millones y 1,5 millones de muertes respectivamente, ocurrieron en 1957 y en 1968 y se denominaron “influenza asiática” e “influenza de Hong Kong”, fueron producidas por dos subtipos virales emergentes denominados H2N2 y el H3N2. ²

Otro brote de la enfermedad, aparentemente relacionada a la misma cepa del virus de la Influenza, ocurrió en Fort Dix en Nueva Jersey en enero de 1976.¹

En la actualidad existen múltiples virus A cocirculantes y es impredecible determinar cuáles de ellos serán capaces de recombinarse o saltar de especies para dar origen a nuevos subtipos virales con una virulencia y tasa de transmisibilidad efectiva para dar origen a nuevas pandemias de influenza humana que ocasionen un escenario pandémico crítico, parecido o peor al ocurrido en 1918.²

6. VIRUS (*ORTOMIXOVIRIDAE*)



Fig. 3 *Orthomyxoviridae*.³

Los virus de la gripe son un género de la familia *Orthomyxoviridae*. Todos los *ortomixovirus* son virus de la Influenza, se conocen tres tipos inmunológicos, designados A, B y C.

En el tipo A, ocurren cambios antigénicos frecuentes, en el tipo B son menores, y en el tipo C muestra antigenicidad estable, solamente los virus de la gripe A y B provocan una enfermedad significativa en el ser humano.^{3, 4, 5}

Son virus de ARN, con un genoma segmentado que está compuesto por ocho segmentos de sentido negativo de una sola cadena de ARN. Estos ocho segmentos codifican once proteínas.

El complejo de la polimerasa incluye la PB2, PB1 y PA proteínas, así como las nucleoproteínas (NP). Hay dos glucoproteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).³

Proteína de la matriz 1 (M1) es la proteína estructural de la partícula de virus, mientras que la proteína matriz 2 (M2) se forma de una sobre-expansión del canal de protones. El genoma también codifica dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2), así como un suplente de proteínas marco de lectura de PB1 conocido como PB1-F2.³

Mientras que su reservorio natural son las aves acuáticas, el virus de la gripe tiene la capacidad de infectar a un número mayor de especies hospedadoras, incluyendo los cerdos y seres humanos. La mayoría de las veces, los virus de la gripe de diferentes especies evolucionan a lo largo de caminos separados, pero de vez en cuando hay una interacción entre los virus de diferentes linajes.³

Debido a la naturaleza segmentada del genoma del virus de la gripe A, estos virus son capaces de someterse a una reagrupación, si una célula es infectada simultáneamente por más de un virus. Estos eventos de redistribución puede cambiar dramáticamente la evolución de los virus de influenza A en un anfitrión determinado. Los dos más recientes virus de la pandemia de gripe humana fueron creados a través de la redistribución de virus humanos y aviares.³

7. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN

El virión encapsulado, esférico pleomórfico, 80-120 nm de diámetro tiene un genoma de ocho segmentos de nucleocápside de ARN de tira sencilla, sentido negativo, (nucleocápside helicoidal, 9 nm).

Composición: ARN 1%, proteínas 73%, lípidos 20%, carbohidratos 6%

Proteínas: siete proteínas estructurales

Envoltura: contiene dos glucoproteínas virales, hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), y su cara interna se reviste de las proteínas de la matriz (M_1) y de membrana (M_2).

El genoma del virus de la gripe A y B está formado por 8 segmentos de nucleocápside helicoidal diferentes, en cada uno de los cuales hay un ARN de sentido negativo unido a la nucleoproteína (NP) y la transcriptasa (componentes de la ARN polimerasa: PB1 PB2, PA).⁵

La glucoproteína hemaglutinina es la proteína de adhesión vírica y fusión, desencadena las respuestas de neutralización y de anticuerpos protectores. Los virus de la gripe transcriben y replican su genoma en los núcleos de la célula diana, pero se ensamblan y salen por gemación a través de la membrana citoplasmática.

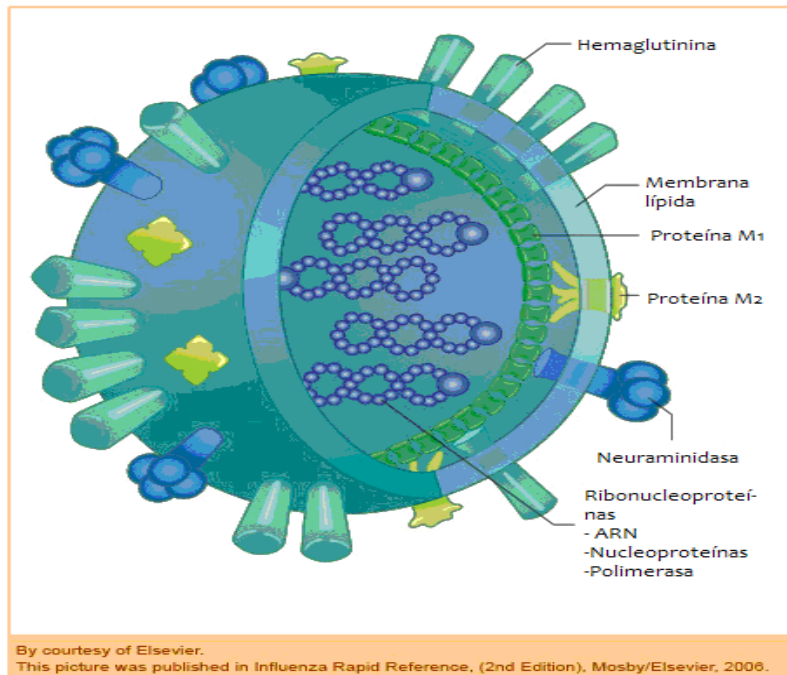


Fig. 4 Estructura del virus *Orthomixoviridae*.⁴ Modificada

Los fármacos antivirales amantadina y rimantadina inhiben el paso de pérdida de la envoltura y se dirigen exclusivamente a la proteína M₂ (membrana) de los virus de la gripe A. Los fármacos antivirales zanamivir y oseltamuvir inhiben la proteína NA de los virus de la gripe A y B.

El genoma segmentado favorece la diversidad genética provocada por la mutación y reorganización de los segmentos cuando se produce una infección con dos cepas diferentes.^{4,5}

Productos de los segmentos genéticos del virus de la gripe.⁴

Segmento*	Proteína	Función
1	PB2	Componente de la polimerasa
2	PB1	Componente de la polimerasa
3	PA	Componente de la polimerasa
4	HA	Hemaglutinina proteína de adhesión vírica, proteína de fusión, objetivo del anticuerpo neutralizante
5	NP	Nucleocápside
6	NA	Neuraminidasa
7+	M1 M2	Proteína de la matriz : proteína estructural vírica (interacciona con la nucleocápside y la envoltura, estimula el ensamblaje) Proteína de la membrana (forma el canal de la membrana, es el objetivo de la amantadina, facilita la pérdida de envoltura y la producción de HA)
8+	NS1 NS2	Proteína no estructural (inhibe la traducción del ARN mensajero celular) Proteína no estructural (importante, pero de función desconocida).

* Enumerado por orden decreciente de tamaño.

+Codifican dos ARN mensajeros.

Los segmentos genómicos del virus de la gripe A contienen entre 890 y 2340 bases. Todas las proteínas están codificadas en segmentos distintos, con excepción de las proteínas no estructurales (NS1 y NS2) y las proteínas M1 Y M2, cada una de las cuales se transcribe a partir de un segmento.⁴

La HA forma un trímero en forma de punta; cada unidad es activada por una proteasa y se divide en dos subunidades que se mantienen unidas por un puente disulfuro.⁴



Fig.5 Hemaglutinina.⁵

La HA tiene diversas funciones: es la proteína de unión vírica que se une al ácido siálico de los receptores de la superficie celular; hemaglutina (une y agrega) hematíes humanos, de pollo y de cobayo, y desencadena la respuesta protectora de anticuerpos neutralizantes, los cambios menores (variaciones) y mayores (cambios) de la antigenicidad.⁴

Las variaciones se restringen al virus de la gripe A, y las distintas HA se denominan H1 H2.

La glucoproteína NA forma un tetrámero y tiene actividad enzimática. La NA escinde el ácido siálico de las glucoproteínas, incluido el receptor celular, la escisión del ácido siálico de las proteínas del virión impide el agrupamiento y facilita la liberación del virus de las células infectadas, hasta tal punto que la NA es el objetivo de dos fármacos antivíricos, zanamivir y oseltamivir. La NA del virus de la gripe A también experimenta cambios antigénicos, y sus principales variantes reciben las denominaciones N1, N2.⁴

Las proteínas M₁, M₂ y NP son específicas de tipo y, por tanto, se utilizan para distinguir los virus de la gripe A, B y C.

Las proteínas M₁ revisten el interior de virión y estimulan su ensamblaje. La proteína M₂ forma un canal de protones en las membranas y estimula la pérdida de la envoltura y la liberación del virus. La proteína M₂ del virus de la gripe A es un objetivo de los fármacos antivíricos amantadina y rimantadina.⁴

El virus gripal presenta dos clases de antígenos:

Antígenos profundos o internos

Están constituidos por proteína M y la nucleoproteína NP que por extracción forman el antígeno soluble. Son antígenos relativamente estables, que presentan especificidad de tipo. Inducen la aparición de anticuerpos no protectores que se demuestran por reacciones de fijación del complemento y de inmunodifusión.⁶

Antígenos superficiales

Están constituidos por la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Cada uno está compuesto por diversos antígenos o factores antigénicos, que según su especificidad pueden dividirse en dos clases, antígenos específicos del subtipo, comunes en todas las cepas del subtipo, y antígenos específicos de cepa que permiten dividir los subtipos en cepas.⁶

Son antígenos inestables que pueden dar lugar a variaciones antigénicas mayores o menores, las cuales se demuestran por reacciones de inhibición de la hemoaglutinación y de la actividad neuraminidásica.

La hemaglutinina es el antígeno protector por excelencia, pues induce la aparición de anticuerpos neutralizantes, que inhiben la fijación del virus y, por tanto, la infección; los anticuerpos frente a la neuraminidasa, por el contrario, no neutralizan el virus ni evitan la infección, pero reducen la infecciosidad del virus y su difusión a otras células del epitelio respiratorio, disminuyendo la gravedad y la eliminación del virus al exterior.⁶

7.1 Clasificación

El sistema de clasificación se basa en dividir los virus gripales por sus antígenos profundos en tres tipos antigénicos A, B Y C y en subdividir el tipo A por sus antígenos superficiales comunes en subtipos y éstos, a su vez, por sus antígenos específicos de cepa en cepa o variantes antigénicas.⁶

De manera que los virus gripales humanos corresponderían a 3 subtipos H (H1, H2 y H3) y 2 subtipos N (N1, N2) que han dado lugar a 3 subtipos de virus (H1N1, H2N2 y H3N2). En los tipos B y C no se han descrito subtipos.⁶

7.2 Nomenclatura

La nomenclatura del virus de la gripe A se realiza en el siguiente orden:

1. Tipo (A, B y C)
2. Lugar de aislamiento.
3. Año de aislamiento.
4. Número de identificación del laboratorio
5. Antígeno (HA y NA)

Por ejemplo, una cepa actual de los virus de la gripe se puede denominar A/Australia /2009/99 (H3N2), lo que significa que se trata de un virus de la gripe A que se aisló por primera vez en Australia en 2009 y que contiene antígenos HA (H3) y NA (N2).⁷

Los virus de influenza A afectan a animales y al hombre; y son factor causal de epidemias y pandemias. Los virus de influenza B se identificaron en 1940; afectan a los humanos causando epidemias moderadas, aunque tiene poco tiempo que también se encontraron en focas.

Los virus de influenza C se describieron en 1950, infectan de manera limitada a humanos y existen evidencias serológicas de infección en cerdos y perros.⁸

8. VARIACIONES ANTIGÉNICAS

Los virus de influenza experimentan un proceso de evolución continua mediado por mutaciones que les permite adaptarse al hospedero y a las condiciones del ambiente, lo cual se conoce como presión selectiva o evolución obligada.⁸

El virus gripal del tipo A presenta una gran tendencia a sufrir variaciones en la mayoría de sus antígenos.

Las variaciones de éstos antígenos de superficie significan que los nuevos antígenos de las cepas de la gripe aparecen continuamente, y son responsables del brote de epidemias anuales y pandemias.^{6, 8}

Las variaciones mejor conocidas son las que afectan los genes que codifican los antígenos superficiales (HA Y NA), y se han clasificado en variaciones mayores y menores. Los antígenos profundos son más estables.

Las variaciones mayores son debidas a cambios importantes del genoma, que por lo general afectan un segmento o gen, lo que supone la aparición de nuevos antígenos en HA, NA o en ambos; es el fenómeno del salto antigénico (antigenic shift), que se produce bruscamente cada 10-20 años y condiciona la aparición de nuevos subtipos.⁶

Estas variaciones se detectaron primero en la HA y posteriormente en NA, cuya asociación ha dado lugar a los 3 subtipos de virus gripal (H1N1, H2N2 y H3N2), virus que han predominado en el mundo en diferentes periodos de tiempo.⁶

El mecanismo de estas variaciones se considera debido a fenómenos de reagrupación de segmentos genómicos (genetic reassortment) entre virus humanos y animales de la misma especie, facilitados por la existencia de un ácido nucleico segmentado que puede replicarse independientemente.

Estos fenómenos se han demostrado in vitro e in vivo, de manera que, cuando una célula se infecta por dos virus del tipo A de diferente composición antigénica, durante el proceso de replicación podrían producirse transferencias de segmentos o genes de uno u otro virus y dar lugar a virus con nuevos caracteres.⁶

También podría tratarse de un virus que hubiera producido una epidemia muchos años antes y que hubiera persistido inmodificado en una forma desconocida (en estado congelado en el medio ambiente, en un reservorio animal o integrado en el genoma de una célula de hombre o de animal) y, por último, que un virus animal haya adquirido capacidad para infectar a el hombre, sobre todo cuando viven en estrecha relación y existen posibilidades de transmisión directa, como se ha observado con los cerdos.⁶

Por este motivo, estas variaciones aparecen de forma brusca en un punto determinado de el mundo y, como la población se comporta como no inmune, se difunden en forma pandémica.

Las variaciones menores, por el contrario, son debidas a pequeños cambios que ocurren en una parte muy limitada del genoma, probablemente en uno de los grupos determinantes variables (epítopes) de la hemaglutinina, que afectan uno o pocos aminoácidos y se producen por mutación (mutaciones puntuales).⁶

Son cambios relativamente frecuentes que se presentan en forma progresiva y acumulativa; es el fenómeno del cambio o deslizamiento antigénico (antigenic drift), que condiciona la aparición de variantes antigénicas, y las personas inmunizadas actúan como mecanismo de selección de las nuevas mutantes.

Efectivamente, los anticuerpos locales de la mucosa respiratoria (IgA secretora), que se encuentran en pequeña concentración, son capaces de proteger la mucosa frente a las reinfecciones por el mismo virus, pero no frente a virus cuya composición antigénica fuera algo diferente de la cepa original (HA o NA), de manera que estos virus se multiplicarían y se convertirían en dominantes.⁶

Se considera que deben ocurrir mutaciones en dos o más epítopes de la hemaglutinina para que la variación tenga significación epidemiológica.

Estas variaciones se han detectado en todos los subtipos del tipo A y son la causa de los brotes interpandémicos, cuya intensidad está relacionada con la importancia de la variación. El tipo B presenta variaciones con menos frecuencia, y estas variaciones no se han demostrado para el tipo C.⁶

9. CICLO DE REPLICACIÓN

La infección inicia con la unión de los viriones a las células huésped susceptible por las reacciones entre la partícula hemaglutinina y receptores específicos en el epitelio respiratorio (White y Wilson 1987).⁹

La replicación vírica empieza con la unión de la HA a estructuras específicas de ácido siálico de las glucoproteínas de la superficie celular.

A continuación, el virus es internalizado en una vesícula recubierta y se transfiere a un endosoma. La acidificación del endosoma hace que la HA se pliegue sobre sí misma y exponga las zonas hidrófobas de la proteína que facilitan la fusión. Como consecuencia de ello, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica.⁵

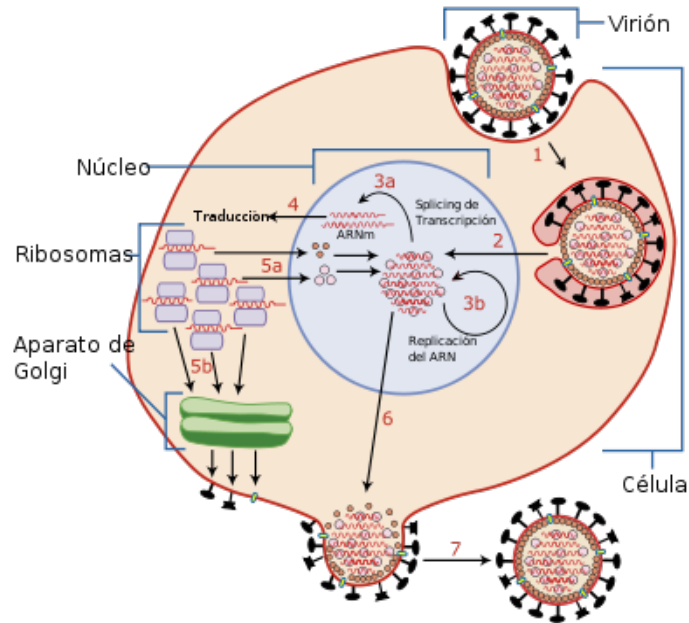


Fig. 6 Ciclo de replicación del virus *Orthomixoviridae*.⁶

El canal de protones creado por la proteína M_2 favorece la acidificación del contenido de la envoltura e interrumpe la interacción entre la proteína M_1 y la NP, para permitir la pérdida de envoltura y la transmisión de la nucleocápside al citoplasma. La nucleocápside viaja hasta el núcleo donde se transcribe en ARN mensajero (ARNm).

La transcriptasa del virus de la gripe (PA, PB1, PB2) utiliza moléculas de ARNm de la célula anfitriona como cebador para la síntesis de ARNm vírico. Para ello se apropia de la región del extremo metilado del ARN, secuencia que necesita para una unión eficaz a los ribosomas.⁵

Todos los segmentos del genoma se transcriben en ARNm con cabezas en sus extremos 5' y una cola de poliadelino (poli-A) en el extremo 3' de cada una de las proteínas individuales, excepto los segmentos de las proteínas M y NS, que se conectan de distinta forma (utilizando enzimas celulares) para producir dos ARNm diferentes. Los ARNm se traducen en proteínas en el citoplasma.

Las glucoproteínas HA y NA son procesadas por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. La proteína M_2 se inserta en las membranas celulares.⁵

Su canal de protones impide la acidificación de Golgi y otras vesículas, evitando así el plegado inducido por el ácido y la inactivación de la HA dentro de la célula. La HA y NA se transportan hacia la superficie celular.

Se fabrica un molde de sentido positivo para cada segmento de ARN, y el genoma de ARN de sentido se replica en el núcleo. Los segmentos del genoma se transportan hacia el citoplasma y se unen a la polimerasa y proteínas NP para formar nucleocápsides que interactúan con la proteína M₁ que reviste las secciones de la membrana plasmática que contiene M₂, HA y NA.⁵

Los segmentos del genoma se envuelven de forma aleatoria y cada virión contiene 11 segmentos. Este proceso produce una pequeña cantidad de viriones con un conjunto completo de los 8 segmentos genómicos y numerosas partículas defectuosas. Las partículas son antigénicas y también provocan interferencias, lo que puede limitar la progresión de infección.⁵

El virus abandona la célula por gemación de manera selectiva desde la superficie apical como consecuencia de una inserción preferencial de la HA en esta membrana. El virus se libera aproximadamente 8 horas después de la infección.⁵

10. DIAGNÓSTICO

Existen un grupo 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 el síndrome agudo respiratorio y severo.⁷

Para el diagnóstico de la influenza y de los virus respiratorios en general y para el diagnóstico de la infección por la nueva influenza A/H1N1, son necesarios algunos pasos esenciales, como a) La correcta obtención de la muestra y el correcto registro de la información clínico epidemiológica b) Correcto

almacenaje, transporte y envío de la muestra de acuerdo a las normas de IATA y c) La aplicación de la técnica de laboratorio adecuada y su interpretación, así como los cuidados de bioseguridad.²

10.1 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.⁷

Diagnóstico de laboratorio

10. 2 Microbiológico

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.⁷

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.⁷

Las muestras más convenientes son las de faringe, comparadas con las nasales y traqueales. También ha sido posible realizar el aislamiento a partir de

muestras de heces. Asimismo el virus ha sido aislado de sangre, suero, heces y líquido cefalorraquídeo.⁸

Los resultados de laboratorio muestran leucopenia, en particular linfopenia con ligera o moderada trombocitopenia, una ligera o moderada elevación de aminotransferasas, marcada hiperglicemia, tal vez secundaria al uso de corticoesteroides, y creatinina elevada.⁸

10.3 Inmunológico

Serológico

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.⁷

Las técnicas serológicas más frecuentemente empleadas son las de fijación de complemento y la inhibición por hemoaglutinación.

Se pueden realizar pruebas rápidas específicas para la identificación del virus, conocidas como Directigen, pero el diagnóstico confirmatorio depende del aislamiento del virus o de la identificación de ácidos nucleicos por pruebas de RT-PCR.⁸



Fig. 7 Material de laboratorio.⁷

El virus se puede demostrar en las muestras faríngeas mediante pruebas de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa con anticuerpos monoclonales para el tipo y subtipo de virus (A/H5N1).

Recientemente se han utilizado técnicas moleculares como la transcripción reversa seguida de amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR), las cuales han demostrada tener una elevada sensibilidad y especificidad y posiblemente sustituyan al cultivo como el estándar de oro de la confirmación diagnóstica de la influenza.⁷

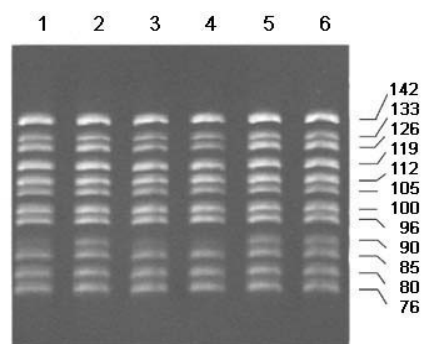


Fig. 8 PCR⁸

11. ENFERMEDAD

La Influenza se caracteriza en su forma completa por la aparición repentina de síntomas y signos respiratorios que incluyen, fiebre, mialgia, cefalea, debilidad extrema, tos no productiva, odinofagía y rinitis.^{7, 10}

Las personas de todas las edades se ven afectadas, pero la prevalencia es mayor en niños en edad escolar; gravedad de la enfermedad es mayor en los lactantes, los ancianos y aquellos con enfermedades subyacentes.¹⁰



Fig. 9 Enfermedad.⁹

Síntomas que ayudan a diferenciar entre catarro común e Influenza.⁷

	Resfriado	Influenza
• Inicio de síntomas	Gradual	Abrupto
• Fiebre	< 38,5 ° C	39-40 ° C
• Tos/ dolor garganta	Escasa/ Leve-moderada	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	Medidas higiénicas	Vacuna, antivirales

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.

La duración del cuadro clínico es típicamente de un número limitado de días en la mayoría de los casos, aunque la tos y la debilidad pueden persistir por dos semanas. La severidad del cuadro depende de la experiencia inmunológica previa con variantes antigénicamente relacionadas.⁷

Las personas con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, o diabetes mellitus, están en alto riesgo de desarrollar complicaciones graves de la influenza A virus, que pueden incluir bronquitis hemorrágica, neumonía (primaria viral o bacteriana secundaria), y la muerte.

Bronquitis y la neumonía hemorrágica puede desarrollarse dentro de horas. Fulminante neumonía viral mortal de la gripe de vez en cuando se produce, disnea, cianosis, hemoptisis, edema pulmonar y la muerte puede realizarse en tan sólo 48 horas después de la aparición de los síntomas.¹⁰

12. COMPLICACIONES DE LA INFLUENZA

- Neumonía bacteriana secundaria
(*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus Influenzae*)
- 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

El riesgo de desarrollar complicaciones 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.⁷

La Influenza es 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), miosotis, miocarditis y pericarditis y finalmente, puede haber diversas manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, incluyendo mielitis transversa y síndrome de Guille-Barré.⁷

13. PATOGENIA E INMUNIDAD

Inicialmente el virus de la gripe establece una infección local de las vías respiratorias superiores.

Para llevar a cabo esto, en primer lugar, el virus se une y destruye las células de la mucosa respiratoria, las células ciliadas y otras células epiteliales, eliminando de esta manera el principal sistema defensivo. La NA facilita el desarrollo de la infección cortando residuos de ácido siálico de la mucosidad para poder acceder al tejido.⁴

La liberación preferente del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el plumón facilita su diseminación intercelular y a otros hospederos. Si el virus se extiende hasta las vías respiratorias inferiores puede provocar una descamación grave del epitelio bronquial o alveolar hasta dejar una única capa basal de células o alcanzar la membrana basal.⁴

Además de alterar las defensas naturales de las vías respiratorias, la infección de la gripe facilita la adhesión bacteriana a las células epiteliales.

Es decir la neumonía puede ser el resultado de la patogenia vírica o de una infección bacteriana secundaria.

Mecanismos Patogénicos de los virus de la gripe A y B.⁴

El virus puede provocar una infección de las vías respiratorias superior e inferior. Los síntomas sistémicos se deben a la respuesta del interferón y linfocinas al virus. Los síntomas locales se deben a los daños causados en las células epiteliales, incluidas las células ciliadas y secretoras de mucosidad.

El interferón y las respuestas inmunitarias mediadas por células (NK (linfocitos citotóxicos naturales) y linfocitos T) son importantes para la resolución inmunitaria y la inmunopatogenia.

Las personas infectadas están predispuestas a una infección bacteriana secundaria debido a la pérdida de las barreras naturales y puestas al descubierto de los puntos de unión de las células epiteliales.

Los anticuerpos son importantes para la futura protección contra la infección, y son específicos para epítomos concretos de las proteínas HA y NA.

La HA y NA del virus de la gripe A puede experimentar cambios antigénicos mayores (reorganización: cambio) y menores (mutación: variación), para garantizar la presencia de personas inmunológicamente desprotegidas y susceptibles. El virus de la gripe B solamente experimenta cambios antigénicos menores.

Histológicamente la infección por virus de la gripe provoca una respuesta inflamatoria en las células de las membranas mucosas en la que participan principalmente monolitos, linfocitos y un reducido número de neutrófilos, hay edema submucoso.⁴

El tejido pulmonar puede presentar una afección de las membranas hialinas, enfisema alveolar y necrosis de los tabiques alveolares.

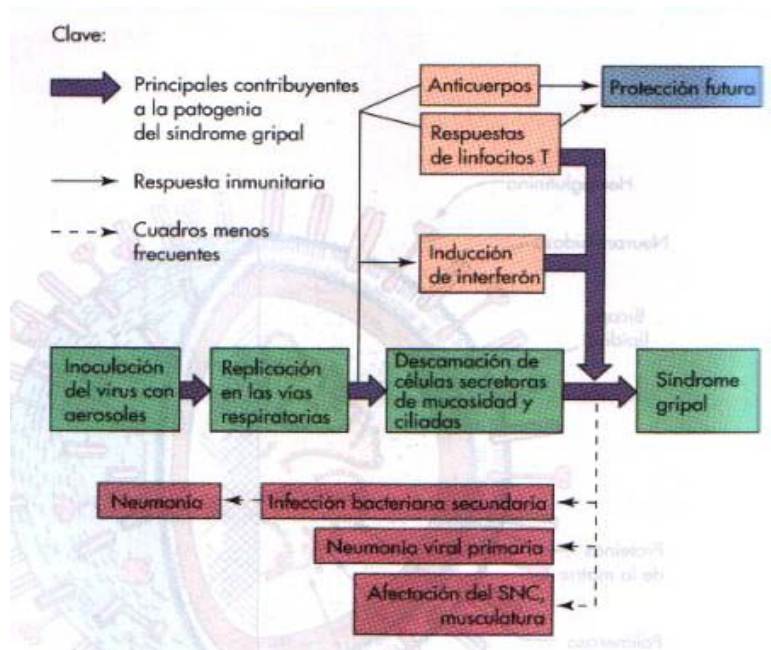


Tabla. Patogénesis del virus de la gripe A.⁴

Las respuestas de interferón y citocinas alcanzan su máxima intensidad casi al mismo tiempo que la infección en las secreciones nasales y son concomitantes a la fase febril del proceso infeccioso. Las respuestas mediadas por los linfocitos T son importantes para la curación y la inmunopatogénesis.⁴

Sin embargo, la infección por el virus de la gripe reduce la función de los macrófagos y los linfocitos T obstaculizando la resolución inmunitaria del cuadro. La protección frente a las reinfecciones depende principalmente de la elaboración de anticuerpos frente a HA, aunque estos anticuerpos también confieren protección.⁴

La respuesta humoral es específica para cada cepa de virus de la gripe, aunque la respuesta inmunitaria celular es más general y capaz de reaccionar ante cepas del virus de la gripe del mismo tipo (virus de la gripe A o B). Entre los objetivos antigénicos de las respuestas de los linfocitos T figuran algunos péptidos de la HA, así como proteínas de la nucleocápside (NP, PB2) y la proteína M₁.⁴

Las proteínas NP, PB2 y M₁ difieren en los virus de la gripe A y B, pero no en distintas cepas de estos virus; por consiguiente, la memoria inmunitaria residente en los linfocitos T puede conferir una protección frente a una futura infección por cepas diferentes del virus de la gripe A o B.⁴

Los síntomas y la evolución cronológica del cuadro están determinados por el interferón y las respuestas de los linfocitos T, así como de la magnitud de la pérdida de tejido epitelial.

La reparación del tejido dañado se inicia en el plazo de tres a cinco días desde la aparición de los síntomas, aunque pueden durar hasta un mes o más, en especial en los ancianos.⁴

14. TRANSMISIBILIDAD

La transmisión de virus de la gripe en los seres humanos se produce por contacto directo con el individuo infectado en ambientes cerrados o a una distancia aproximada de 1 metro, por inhalación-contacto de gotitas infecciosas o gotitas de Flüge de ~~un~~ o menor tamaño en conjuntiva y mucosa respiratoria a partir del estornudo o tos del individuo infectado.

Estas mismas gotitas de Flüge pueden permanecer suspendidas en el aire y viajar distancias importantes.²

Los niños juegan un papel especial en la transmisibilidad. La carga de enfermedad en esta población es relevante.

La tasa de infección en los niños preescolares y escolares puede superar el 30 % en las influencias interpandémicas, además estos son agentes de transmisión del virus por más días que los adultos.

El comportamiento de nuevos virus pandémicos en esta y otras poblaciones es desconocido.²

Se sugiere que en las primeras etapas de un brote epidémico o pandémico, las mutaciones que ocurren durante las sucesivas replicaciones del virus no necesariamente permanecen en la cepa circulante de manera que la circulación de mutantes no es homogénea durante algún tiempo.

Los virus pueden sobrevivir durante 24 a 48 horas en superficies no porosas y 8-12 horas en tela, papel y tejidos; también se ha demostrado que es transferible a partir de superficies no porosas a las manos durante 24 horas y de tejido a mano por 15 minutos, así también los virus de la influenza han sido detectados como viables por varios días en la superficie de los billetes.²

El transporte comercial aéreo, si bien contribuye a la propagación de las epidemias de influenza, la magnitud de su impacto no está claro en comparación con otros factores e inclusive algunos estudios indican que su impacto sería menor.

Algunos estudios muestran que la temperatura y humedad desempeñan un papel muy importante en la direccionalidad y transmisibilidad de la expansión de la influenza interpandémica en relación a los factores de densidad poblacional y viajes.²

15. PREVENCIÓN

La mejor forma de combatir la influenza es mediante la prevención.

Para la prevención y el control de la Influenza pueden ser tomadas medidas llamadas “farmacológicas” entre las que se encuentran las vacunas y los antivirales y las llamadas medidas “no farmacológicas” las que considera medidas de distanciamiento social, la protección personal el aislamiento y la cuarentena.²

Es importante seguir las siguientes recomendaciones de los infectólogos:

- Usar tapabocas, que debe cubrir tanto la nariz como la boca



Fig. 10 Uso de cubrebocas.¹⁰

- Si no tiene cubrebocas y estornuda o tose, cubrirse con la parte interna del codo. No debe hacerlo con las manos porque el virus se deposita en ellas y contaminarán todo lo que toque
- Si necesita sonarse, hacerlo con un pañuelo desechable que debe ser depositado por separado en una bolsa de plástico.¹¹
- No saludar de mano ni de beso
- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón



Fig. 11 Lavado de manos.¹¹

- Limpiar frecuentemente manijas, barandales y llaves de lavabos, en especial en los sitios públicos.¹¹
- Limpiar frecuentemente los objetos de uso común, como teléfonos
- No acudir a sitios de concentraciones de población como restaurantes, cines, etc.¹¹
- Consumir alimentos ricos en vitamina A (espinaca, lechuga, papaya, zanahoria, durazno, melón) y vitamina C (naranja, limón, mandarina) y tomar abundante líquido para mantenerse hidratado
- En caso de presentar alguno de los síntomas, como lagrimeo, congestión nasal, fiebre de más de 39 grados, dolor de cabeza y muscular así como de articulaciones, acudir al centro de salud más cercano a fin de ser valorado y recibir tratamiento adecuado.
- Es importante no automedicarse.¹¹

Frente a la influenza estacional la principal medida es la vacunación, cada año las vacunas son actualizadas para las cepas de virus de influenza que hasta la fecha han sido conocidas.²



Fig. 12 Vacunas y antivirales.¹²

Cada país ha tomado diferentes medidas para implementar la vacunación para la influenza estacional algunos países recomienda la vacunación para toda la población, otros vacunan a los considerados grupos de riesgo o grupos de mayor vulnerabilidad como los menores de 2 años y los ancianos.²

Las actividades de prevención y control frente a la influenza pandémica requieren que los países planifiquen con anterioridad todas las acciones pertinentes y que una vez que se inicia una nueva pandemia requiere de gran capacidad de organización y conducción de las medidas de Salud Pública.⁸

Las previsiones respecto al uso de una vacuna pandémica se limitan a la población de niños y adultos mayores por considerarlos de manera errónea como de mayor riesgo, ya que en caso de una pandemia por un nuevo virus todos los individuos deben considerarse en riesgo, según lo dicta la experiencia de pandemias anteriores.⁸

La Organización Mundial de la Salud desde hace varios años ha exhortado a los países a que tengan un Plan de Preparación y Respuesta frente a una eventual pandemia de influenza, ahora que el mundo vive el inicio de la pandemia de influenza por el virus A/H1N1 los países que así lo hicieron están cosechando las ventajas de un trabajo planificado en salud pública.²

Los planes deben de considerar las diferentes actividades que deberán realizarse durante los periodos y fases de la evolución de la generación de la pandemia:

Periodo interpandémico

Fase 1: Durante esta fase no se ha detectado la circulación de un nuevo subtipo del virus de influenza en humanos.

En animales puede estar presente un subtipo de virus de influenza que ha ocasionado infección en humanos o un nuevo virus que se considera tiene bajo riesgo de producir enfermedad en humanos.²

Fase 2: No se han detectado nuevos subtipos del virus de influenza en humanos. Sin embargo, un subtipo del virus de influenza animal identificado es considerado una amenaza de producir enfermedad humana.²

Periodo de alerta de pandemia

Fase 3: Se detectan casos de infección humana por un nuevo subtipo, sin contagio de persona a persona, o algunos casos aislados de contagio de persona a persona en contacto cercano.

Fase 4: Se detecta uno o varios grupos pequeños donde se ha producido transmisión limitada de persona a persona y con una distribución geográfica muy localizada, lo cual indica que el virus aun no está bien adaptado a los seres humanos.²

Fase 5: Se detecta uno o varios grupos más grandes pero la diseminación de persona a persona sigue siendo localizada, lo que sugiere que el virus mejora progresivamente su adaptación a los seres humanos, pero tal vez no es completamente transmisible aún (riesgo de pandemia considerable).²

Periodo pandémico

Fase 6: Fase pandémica: Durante esta fase, la transmisión esta incrementada y permanente en la población general.

La OMS declara esta fase cuando se demuestra transmisión sostenida en al menos 2 continentes (dos regiones diferentes de la OMS).

Durante los 2 primeros periodos es muy importante el fortalecimiento de las capacidades del país en el desarrollo.²

La vacuna antigripal ha demostrado ser eficaz y segura. Debido al constante cambio antigénico del virus, la vacunación deberá repetirse en forma anual para cubrir las cepas de virus predominante que circula en la comunidad.

Ahora hay muchas pruebas de que la vacunación reduce la incidencia de resultados adversos asociados con la gripe.⁸



Fig. 13 Vacuna Influenza.¹³

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.⁷



Fig. 14 Vacunación.¹⁴

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 la vacuna inactivada trivalente por su eficacia y baja reactogenicidad.⁷

Según estudios, la vacunación contra la Influenza puede prevenir 72% de las hospitalizaciones y 87% de las muertes provocadas por esta enfermedad.

La vacuna trivalente se prepara cada año con dos cepas cada año de la Influenza A (H3N2 y H1N1) y con una cepa de influenza B dependiendo de la presencia de las cepas circulantes, también se ha utilizado con buen éxito a la vacuna de virus vivos atenuados la cual es administrada por vía intranasal.⁷



Fig. 15 Vacuna intranasal¹⁵

Esta preparación comercial de la vacuna se ha recomendado principalmente en personas sanas entre los 5 y 49 años de edad.

Esta vacuna no se recomienda utilizar en personas con asma o enfermedades pulmonares crónicas, mujeres embarazadas, personas con historia de Síndrome de Guillan-Barré, niños y adolescentes que reciben salicilatos por el riesgo de desarrollar Síndrome de Reye y en individuos inmunodeprimidos.⁷

Vacunas en estudio

Se encuentran en desarrollo otros tipos de vacunas dirigidas a prevenir la influenza endémica. La vacuna de DNA se ha ensayado por más de una década y en ella se utilizan plásmidos con genes clonados del virus de la influenza (como HA, NA, y NP). En estudios experimentales con ratones vacunados que se desafían con virus homólogo virulento se observa una protección satisfactoria.⁸

Estas vacunas están en proceso de evaluación en humanos y su aceptación por los comités internacionales de expertos, ya que el uso de DNA puede tener algún riesgo para la población.⁸

16. EPIDEMIOLOGÍA

La influenza afecta a la humanidad en diferentes escenarios epidemiológicos, se presenta como una enfermedad endémica estacional, como enfermedad zoonótica esporádica (influenza aviar o porcina) como epidemias locales o pandemias que afectan a gran parte de la población del mundo.²

El virus de la Influenza A es el principal causante de las epidemias invernales de Influenza que se repiten cada año (Influenza epidémica), mientras que el virus de la Influenza B se presenta casi siempre en brotes epidémicos mas localizados y el virus C se relaciona con la aparición de casos esporádicos.¹²

La epidemiología de la influenza tiene dos características dominantes: 1) la potencialidad de causar epidemias y pandemias, 2) la epidemia asociada al exceso de mortalidad en personas de alto riesgo.⁹

Influenza estacional

La influenza estacional es una enfermedad respiratoria aguda, recurrente y común que se conoce desde la antigüedad y se presenta sobre todo durante los meses de invierno con un elevado impacto para la salud pública mundial. La enfermedad se manifiesta con altas tasas de morbilidad en individuos de todas las edades y elevadas tasas de mortalidad en niños, individuos mayores de 60 años, pacientes con enfermedades crónicas y mujeres en gestación.⁸

La mayoría de las personas que contraen la Influenza se restablecen en una o dos semanas. En algunos individuos, las más de las veces mayores de 65 años, niños muy pequeños y sujetos con problemas crónicos de salud, la enfermedad puede complicarse o conducir a la neumonía, o ambas cosas.

Los virus de la Influenza que ocurre cada año durante el invierno se vinculan a menudo con un aumento en las tasas de hospitalización y mortalidad.²

A intervalos impredecibles, nuevos virus de la Influenza emergen con un antígeno de superficie correspondiente a un subtipo distinto de las cepas que circularon el año anterior, fenómeno que se conoce como cambio antigénico.

Las variaciones de los antígenos H y N son las causas de los cambios de la epidemiología de la Influenza; si estos virus poseen el potencial de transmitirse con facilidad de una persona a otra, se puede producir una amplia propagación y una grave epidemia.²

Se ha observado que las pandemias han aparecido a intervalos regulares de 10 a 20 años; esto se debe a la aparición de nuevos subtipos generados por la recombinación de regiones completas de genes y el reordenamiento genético que induce cambios antigénicos mayores.

Las pandemias de Influenza, definidas como brotes globales de la enfermedad debida a virus con nuevos subtipos antigénicos, han ocasionado elevadas tasas de mortalidad en seres humanos.²

Dos condiciones debe satisfacer para que un brote de en Influenza pueda ser clasificado como una pandemia.

En primer lugar, el brote de la infección, que surge en una específica zona geográfica, se extiende en todo el mundo, un alto porcentaje de los individuos son infectados resultantes en las tasas de aumento de la mortalidad.¹²

En segundo lugar, una pandemia es causada por un nuevo subtipo de virus de Influenza A, el HA de las cuales no está relacionado con el de los virus Influenza que circulan inmediatamente antes del brote, y no podía haber surgido de los virus por mutación (Webster y Laver, 1972).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.⁷

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.

Los adultos típicamente son infectantes un día antes de que los síntomas inicien hasta aproximadamente 5 días después.⁷

17. Tratamiento

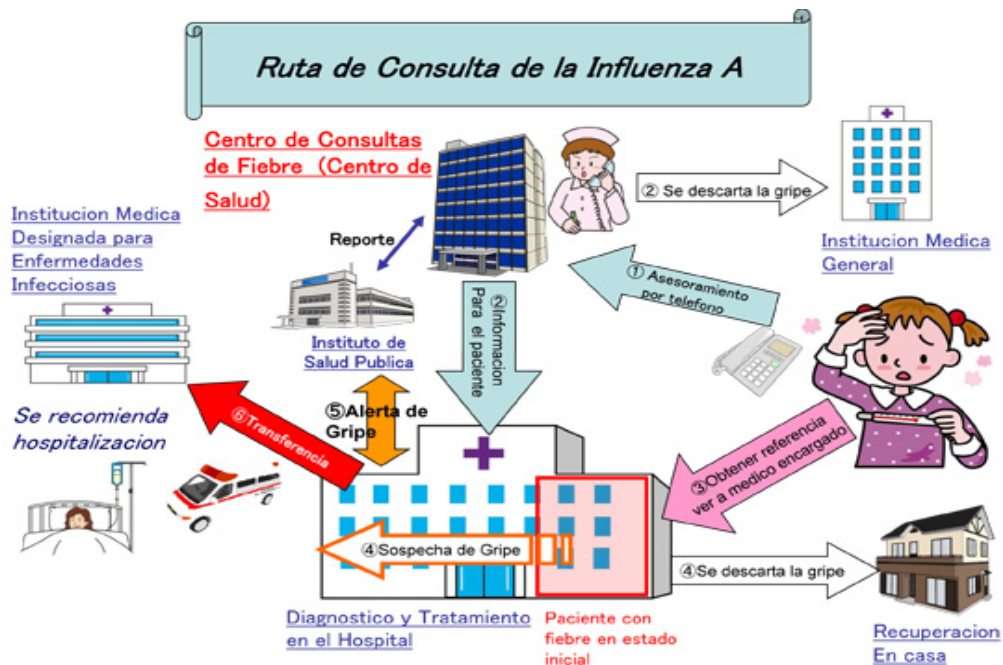


Fig. 16 Ruta de consulta de la Influenza A.¹⁶

En caso de presentar síntomas compatibles con alguna de las complicaciones de la influenza, el paciente debe 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, ataque al estado general, náusea y vómito persistentes, confusión mental, y dolor torácico.⁷

En la edad pediátrica los síntomas incluyen: fiebre persistente, tos productiva con expectoración, dificultad para respirar, rechazo al alimento, hipotonía, o convulsiones.⁷

Hasta esta fecha no existe vacuna disponible, por ello el uso de antivirales es lo más recomendable tanto para la prevención como para el tratamiento.

Al tratarse de una infección viral similar a la influenza estacional en la mayoría de los casos, esta se autolimita, por lo cual la finalidad del tratamiento antiviral es la de aminorar los síntomas así como disminuir la posibilidad de complicaciones asociadas a esta infección.²

Si el paciente es enviado a su domicilio posterior a su evaluación médica recomienda al paciente que permanezca en reposo para mejorar los síntomas y evitar contagios subsecuentes, así como también se recomienda la ingesta abundante de líquidos y la utilización de analgésicos o antiinflamatorios que no sean de la familia de los salicilatos.⁷

Ante la sospecha de la influenza, no se recomienda utilizar antibióticos profilácticamente para prevenir neumonías secundarias. Estos se utilizan cuando existe sospecha de infección bacteriana.⁷

Actualmente existe dos grupo de antivirales que se usan en el caso de la infección por influenza y son: los inhibidores de neuroaminidasa como el oseltamivir y zanamivir y los adamantanos como la amantadina y la rimantadina, siendo el virus de la nueva influenza A/H1N1, resistente a estas últimas.²

La nueva gripe A/H1N1 es susceptible a inhibidores de neuroaminidasa oseltamivir (Tamiflú), zanamivir (Relenza) pero resistente a los inhibidores de canales de iones M2 (amantadina, rimantadina).

Un detalle interesante es que durante el año 2008 a 2009 la influenza estacional del tipo H1N1 que circuló por EUA era resistente a oseltamivir.²

Los medicamentos antivirales trabajan mejor si se inician dentro de los dos primeros días de presentarse las molestias.

El tratamiento de soporte, para controlar la fiebre y otros síntomas incluye el uso del paracetamol y AINE, en cambio los salicilatos y la aspirina no deben utilizarse en niños y adultos jóvenes debido al riesgo del síndrome de Reye (daño hepático severo).²

De cuatro medicamentos empleados para el tratamiento y/o prevención de la Influenza. 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).⁷



Fig. 17 Oseltamivir.¹⁷

Los cuatro medicamentos han demostrado utilidad clínica al reducir la duración de los síntomas en el tratamiento de la influenza, particularmente cuando son empleados en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas de la enfermedad. Sólo tres de estos medicamentos han demostrado ser efectivos en la quimioprofilaxia de la enfermedad, la amantadina, la rimantadina y el oseltamivir.⁷

El fármaco amantadina y su análogo rimantadina inhiben una fase del proceso de la pérdida de la envoltura del virus de la gripe A, pero no afectan a los virus de la gripe B ni C.

El objetivo de su actividad es la proteína M₂. Tanto zanamivir como oseltamivir inhiben a los virus de la gripe A y B como inhibidores enzimáticos de la neurominidaza.⁷

En ausencia de esta enzima, la hemaglutinina del virus se une al ácido sálico de otras partículas víricas para formar grumos, impidiendo así la liberación del virus. Zanamivir se inhala y oseltamivir se administra por vía oral.⁷

18. Planes de preparación y respuesta ante una pandemia

Después del incidente de Hong Kong en 1997, la OMS promovió con mayor esfuerzo que todos los países establecieran procedimientos a seguir en caso de presentarse una pandemia.

La propuesta del plan consiste en que los países constituyan el marco jurídico y ético necesario para implementar las medidas de control que se determinen para cada una de las fases.⁸

El plan pretende definir la coordinación y los niveles de actuación de las diferentes entidades en las distintas fases, y debe centrarse en la vigilancia epidemiológica para la identificación oportuna de potencial pandémico en animales y humanos; el logro de lo anterior requiere el fortalecimiento de la infraestructura diagnóstica en el país y la detección en puertos y fronteras.

Este debe estar conectado a la red internacional de información sobre influenza para evaluar los riesgos del ingreso de cualquier virus con potencial pandémico identificado en cualquier lugar del mundo.

Los países deben conformar y ubicar las unidades médicas que han de servir para el aislamiento de pacientes sospechosos, con el fin de reducir la posibilidad de transmisión de la enfermedad.⁸

Además, deben asegurar una reserva estratégica de vacunas y medicamentos antivirales para el momento que se requieran y han de establecer un plan de actualización médica para concientizar a los trabajadores de la salud sobre la enfermedad, así como a los diversos sectores gubernamentales para que actúen en las diferentes fases. Además, deben contar con sistemas de comunicación para informar a la población con objetividad durante todas las fases determinadas.⁸

19. CONCLUSIONES

De acuerdo a lo investigado, podemos concluir que es importante que el personal de salud conozcan sobre las características del virus de la influenza y la enfermedad desde perspectivas históricas y contemporáneas, es necesario analizar el pasado para obtener información que pueda ayudarnos en el futuro.

Debemos estar preparados por los posibles brotes de Influenza humana que se presenten en nuestro país y tener el conocimiento, y realizar las estrategias adecuadas para su prevención y control, ya que por sus características de distribución y variación genética la influenza no representa una enfermedad que se pueda erradicar y constituyen una amenaza permanente para la salud y estabilidad social de México y del mundo.

20. FUENTES DE INFORMACIÓN.

1.- Ayora G. Influenza: Historia de una enfermedad. Rev. Biomed 1999; 10: 57-61. Hallado en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb991017>.

2.- Osores F, Gómez J, Suárez L, Cabezas C, Alave J, Maguiña C. Un nuevo virus A/H1N1, una nueva pandemia: Influenza un riesgo permanente para una humanidad globalizada. Acta Med Per 2009; 26(2): 97-130 Hallado en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/acta_medica/2009_n2/a08vol26n2.pdf

3. - Brockwell-Staats C, Webster R. G, Webby R. J. Diversity of Influenza Viruses in Swine and the Emergence of a Novel Human Pandemic Influenza A (H1N1). (Pub. Med.) Published: 2009, 09. Hallado en: <http://www.medscape.com/viewarticle/708377>

4. - Murray P, Rosenthal K. S, Pfaller M. A. Microbiología médica. 5a. ed. Madrid, España: Editorial Elsevier, 2006, Pp. 609-616

5. - Jawetz E, Melnick J. L, Adelberg E. A. Microbiología médica. 14^a. ed. México, D.F: Editorial El manual moderno s.a de c. v, 1992, Pp. 547- 556

6.- Pumarola A, Rodríguez A, García J. A, Piedrola C. Microbiología y parasitología médica. 2a. ed. Barcelona, España. Editorial Masson, 1987, Pp. 671- 682

7.- Franco C, Rodríguez A, Santos J. Aspectos clínicos y Epidemiológicos de la influenza. CIMEL 2006; 11(1): 27-34. Hallado en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/cimel/v11_n1/pdf/a09.

8.- García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. Salud Pública Méx. 2006; vol. 48(3): 244-267. Hallado en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=001440>

9. - Plans P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007 Marzo;

2(1): 41–53. Hallado en: <http://www.dovepress.com/prevention-and-control-of-influenza-in-persons-with-chronic-obstructiv-peer-reviewed-article-COPD>

10. - Taubenberger J K, Morens D M. The Pathology of Influenza Virus Infections. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2008. 3:499–522. Hallado en: <http://cmgm.stanford.edu/biochem/biochem230/lectures2008/influenza/background/InfluenzaPathology.pdf>

11. Pérez D. Diez medidas de prevención contra la influenza humana. CUIDA TU SALUD CON DIANE PÉREZ. Hallado en: http://www.cuidatusaludcondiane.com/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=422&Itemid=60

12.- Kuri P, Galván F, Cravioto P, Zárraga L. A, Tapia R. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). Salud pública de Méx. 2006, sep-oct; 48(5) 379-384. Hallado en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2201926>

21. SITIOS DE INTERNET (FIGURAS).

1. Fuente: www.mdzol.com/.../120/120114/49fb5b5e75720.jpg
2. Fuente: <http://alt1040.com/wp-content/uploads/2009/05/pand1.jpg>
3. Fuente
http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/images/influenza_CDC.jpg
4. Fuente: <http://www.flucentre.org/files/Model-of-influenza-virus.jpg>
5. Fuente: www.anlis.gov.ar/images/gripe/flu-ha_cast.gif
6. Fuente: <http://www.taringa.net/posts/info/2494271/la-Influenza,-el-virus-del-que-deriva-la-gripe-porcina.html>
7. Fuente: <http://www.ipbiomol.com/img/pipeta.jpg>
8. Fuente: http://talron.co.il/talron/new/images/pagemaster/pcr_td_figure2_1.jpg
9. <http://toc-latino.com/files/drupalbb/9/influenza-sintomas.jpg>
10. Fuente: <http://i2.esmas.com/2009/04/29/46758/gente-en-espana-con-cubre bocas-300x350.jpg>

11. Fuente:

http://www.edicionesmedicas.com.ar/var/edicionesmedicas_com_ar/storage/images/media/images/lavado_de_manos.www.jano.es/24783-1-esl-AR/lavado_de_manos.www.jano.es.jpg

12. Fuente: http://thewe.cc/weplanet/news/children/mercury_pollution.htm

13. Fuente: http://thewe.cc/weplanet/news/children/mercury_pollution.htm

14. Fuente: http://thewe.cc/weplanet/news/children/mercury_pollution.htm

15. Fuente: http://www.drstamboulian.com.ar/VACUNAS/NEWSLETTER-01/vacunas_antigripal.jpg

16. Fuente:

http://www.interfm.co.jp/psa/blog/wpcontent/uploads/2009/05/dealwithflu_big_es.jpg

17. Fuente: <http://www.thelondondailynews.com/images/250px-Tamiflu.JPG>