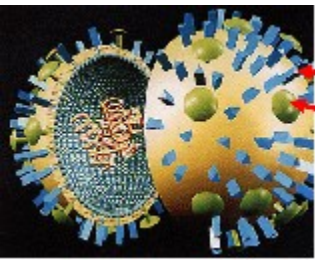


Influenza A. Dra. Soledad Mateos



Introducción

La influenza o gripe fue reconocida hace varios siglos como una enfermedad respiratoria aguda, extraordinariamente contagiosa. A pesar de que a menudo es una enfermedad benigna, la alta morbilidad que origina y el impacto que produce sobre huéspedes debilitados tiene como resultado la muerte de miles de personas cada año.

El agente causal fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y fue denominado virus influenza tipo A. Desde entonces es quizás el virus humano mejor estudiado. Su estructura ha sido bien caracterizada y su genoma secuenciado; el desarrollo de vacunas y antivirales, sin embargo, no han podido resolver el problema sanitario de la gripe.

Tres grandes pandemias de Influenza han aparecido durante el siglo XX. La primera fue la llamada “gripe española”, que causó más de 20 millones de muertes en el mundo, donde los adultos (de 20 a 50 años) fueron afectados muy seriamente.

Las pandemias de 1957 y 1968 afectaron a todos los grupos etáreos, con la mayor mortalidad en la población mayor de 65 años y en personas con condiciones comórbidas asociadas.

La pandemia de 1977 tuvo características diferentes a las anteriores. Por razones no bien definidas reapareció una forma del virus H1N1 visto por última vez durante epidemias cursadas en la década de 1950. Aquellos que habían nacido antes de 1957, en la era de circulación de los virus del tipo A (H1N1) estaban protegidos contra la infección o la enfermedad severa por el virus H1N1 que reapareció en 1977/78, por lo cual los adultos fueron en general mínimamente afectados mientras que los brotes de enfermedad típica de influenza con altas tasas de ataque ocurrieron en niños de edad escolar y jóvenes.

Es importante conocer las características de este virus para poder entender el cómo y porqué suceden las pandemias y epidemias.

Taxonómicamente pertenece a la familia *Orthomixoviridae* (del griego *orthos*: derecho y *myxo*: mucus), esta familia posee sólo un género, influenza y tres especies A, B y C. El ordenamiento alfabético de los tres tipos corresponde a su importancia epidemiológica y clínica.

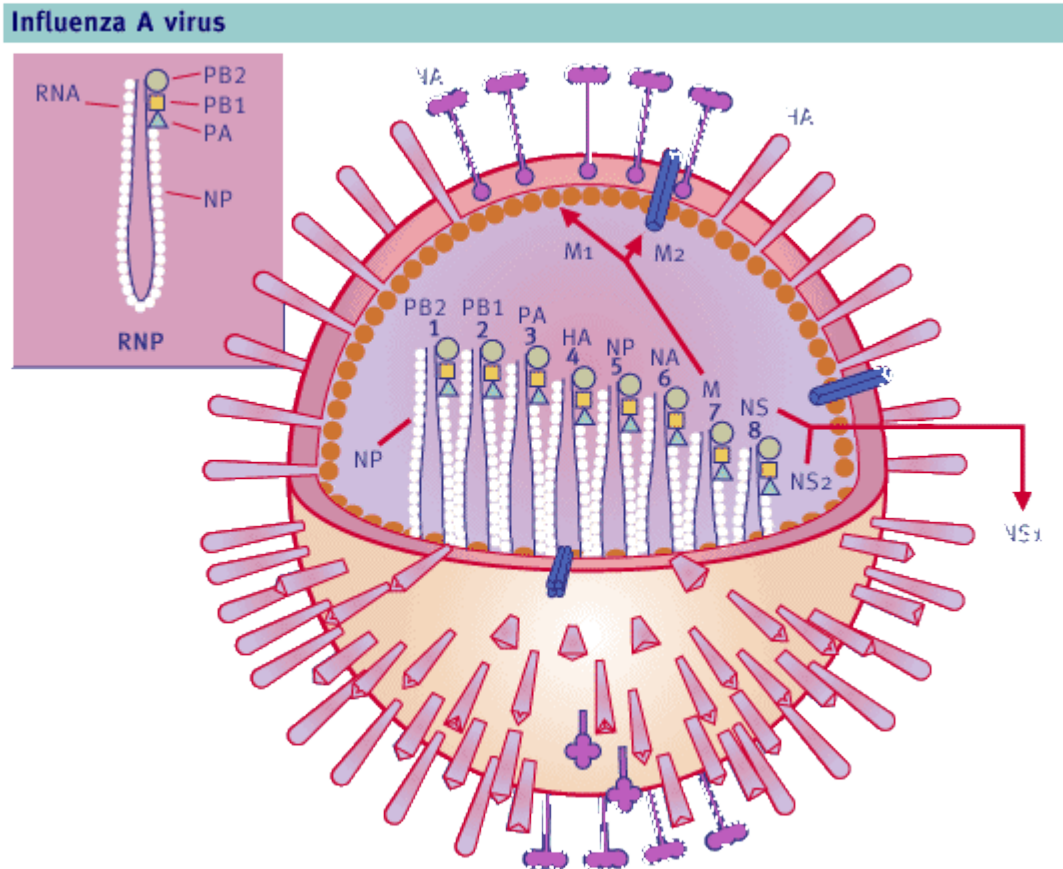
Los virus influenza A producen con frecuencia infección en seres humanos y animales (aves, porcinos, equinos, focas); influenza B se asocia también muchas veces con infección humana, aunque ha sido identificado en otros mamíferos.

Estructuralmente es un virus esférico, envuelto con 2 tipos de espículas glicoproteicas en su superficie, dispuestas a intervalos regulares, denominadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), específicas para cada cepa, enclavadas en una doble membrana lipídica (envoltura) ubicada sobre una capa proteica (proteína M o matriz) que da forma y estabilidad a la envoltura. La Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA), generan la formación de anticuerpos neutralizantes por parte del sistema inmune del hospedero.

La nucleocápside (NC) está constituida por 1 solo tipo de proteínas, es de simetría helicoidal e incluye ocho fragmentos compuestos por ARN genómico. Todos ellos

codifican para diferentes proteínas, ya sean las de HA y NA, como las estructurales y las que codifican las enzimas necesarias para la replicación viral.

El genoma está constituido por ARN de cadena simple y sentido negativo con ocho segmentos para el virus influenza A y B, y siete segmentos para influenza C.



El virus de Influenza A es el causante de las pandemias ocurridas hasta el momento. Presenta diferentes subtipos dados por las múltiples combinaciones que se pueden presentar en las partículas de HA y NA. Es así que existen 16 tipos de HA y 9 tipos de NA, que dan como resultado subtipos denominados como HXNX, pudiendo existir por tanto 256 combinaciones posibles. Hasta el momento todas las HA y todas las NA están presentes en las aves acuáticas que son por excelencia el reservorio de estos virus.

Por el contrario, en el ser humano solo han circulado hasta el momento algunas HA: 1-3, y NA: 1-2, siendo excepcional la aparición de H5, H7, H9 y N7.

Las aves acuáticas son también la fuente de origen de los virus influenza para otras especies animales, como cerdos, mamíferos marinos, aves domésticas, seres humanos, equinos, etc. En las aves acuáticas silvestres no causan enfermedad, lo que indica que han alcanzado un nivel óptimo de adaptación a su reservorio natural

Uno de los aspectos únicos y más notables del virus influenza es la frecuencia con la cual ocurren cambios en la antigenicidad. Este hecho es más frecuente para el virus A que para

el B, y no se ha observado para el virus C. Este fenómeno ayuda a explicar porqué la gripe continúa siendo una enfermedad epidémica. Las variaciones antigénicas le permiten escapar a la respuesta inmune adquirida e involucran fundamentalmente a la HA y NA. Los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra estas glicoproteínas. Los cambios en la HA son las más importantes por ser más frecuentes..

Los virus A y B evolucionan acumulando mutaciones en las proteínas HA y NA (fenómenos al que se denomina “*deriva antigénica, drift*”), generando nuevas cepas que difieren en un pequeño número de aminoácidos en estas glicoproteínas.

Pero los virus pandémicos aparecen debido a un **cambio antigénico**, el que se caracteriza por una modificación dramática (*shift*). en el su tipo de HA con o sin cambio en la NA.

Se han planteado diversas teorías para la emergencia de virus pandémicos. Debido a la naturaleza segmentada del genoma viral de Influenza, el reordenamiento genético ocurre fácilmente durante las infecciones mixtas. Se piensa que la reasociación entre virus humanos y aviarios puede tener lugar en cerdos, los cuales son susceptibles a las infecciones con algunos virus de influenza de origen humano y aviar.

Los registros históricos sugieren que las cepas pandémicas aparecieron por primera vez en China en las pandemias de 1957, 1968 y 1977. China tiene una gran población y muchas comunidades practican la cría de cerdos y patos. También hay una amplia variación climática entre el norte y el sur de China, así que las infecciones humanas por el virus de influenza ocurren normalmente cada mes del año en algún lugar de este país. Por tanto, es posible que las prácticas de agricultura y las circunstancias ecológicas en esta área provean oportunidades para que ocurra la coinfección de animales con virus influenza humanos, aviarios y porcinos, lo que facilitaría los reordenamientos.



Otra posibilidad es una transferencia directa de los virus aviarios y su adaptación a seres humanos, sin reordenamiento: una teoría impensada hasta hace unos años. Como se ha venido viendo desde 1997, esto sí es factible y el llamado salto interespecie es otra de las vías que pueden generar virus pandémicos.

Las infecciones humanas con virus adaptados a los cerdos son frecuentes en personas expuestas, pero no dan origen habitualmente a transmisión interhumana y epidemias.

La epidemiología de la gripe, como ocurre con las infecciones virales en general, está influenciada por una compleja interacción de factores que afectan la transmisión del virus de persona a persona. Estos factores son: la virulencia y antigenicidad viral; la inmunidad del huésped y el ambiente. El virus A está asociado con neumonía e infecciones graves en adultos mayores y niños pequeños; infecciones menos graves se asocian con los virus B y C. Los brotes son claramente influenciados por factores estacionales; la gripe aparece con mayor frecuencia en los meses de invierno. Las temperaturas bajas y la humedad aumentan la susceptibilidad del epitelio respiratorio a la infección, y al mismo tiempo favorecen la supervivencia del virus en las secreciones respiratorias eliminadas. Los niños en edad

escolar son los vectores fundamentales de transmisión; el hacinamiento en las escuelas favorece la propagación del virus. Si bien los brotes epidémicos ocurren en invierno, hay que recordar que los virus influenza co-circulan durante todos los meses del año. Una vez instalado el brote de influenza A o B, se extiende durante 4 a 8 semanas respectivamente, mientras que el virus C puede extenderse hasta 17 semanas, sugiriendo una mayor endemicidad en la población. Los cuadros gripales causados por algunos subtipos de influenza A (H1N1, H2N2, H3N2) pueden presentarse en forma pandémica (difusión mundial), epidémica (difusión restringida a nivel regional) o en forma de brotes esporádicos moderados.

En los últimos años se han comunicado a la población, a través de la prensa, casos de gripe humana de origen aviar. La gripe aviar es causada por un subtipo del virus A (H5N1) primariamente aislado en África del sur en 1961, que circula entre aves en todo el mundo. Este virus no infecta típicamente a humanos; sin embargo, en 1997 se demostró por primera vez un caso de transmisión ave-humano (H5N1) en Hong Kong. Esta cepa se aisló en 18 personas con una infección respiratoria aguda y severa, de las cuales 6 fallecieron. Hasta el momento no se ha demostrado la transmisión interhumana de esta cepa aviar. Desde 1997 se han reportado varios brotes de gripe aviar en Asia. En 2003 se comunicaron casos de gripe aviar (H7N7) en los Países Bajos con más de 80 casos, predominando infecciones respiratorias leves a moderadas e infecciones oculares, con baja mortalidad (1 caso).

Entre el 15 y el 17 de abril de 2009 se reportaron casos atípicos de infección por virus influenza A en México y el sur de California. La secuencia exacta de eventos es hasta el momento desconocida, pero para la tercera semana de abril estaba establecido que la enfermedad era producida por una cepa recombinante de virus influenza A con secuencias genómicas provenientes de virus porcino, humano y aviar (H1N1 virus S-OIV).

Como para el resto de los virus respiratorios la puerta de entrada es la vía respiratoria. Altamente infeccioso, se transmite de persona a persona por gotitas llevadas por el aire, por las manos contaminadas o por contacto directo con otra persona infectada. La transmisión por las partículas provenientes de secreciones respiratorias requiere que haya un contacto cercano entre la persona fuente de la infección y las personas destinatarias porque las gotitas respiratorias no permanecen suspendidas en el aire y suelen viajar solo por cortas distancias (< 6 pies o <1.80 metros). El contacto con superficies contaminadas con secreciones respiratorias es otro mecanismo importante de transmisión; destacamos muy especialmente las manos como vehículo de transmisión de los virus respiratorios, y la importancia capital de tener esto en cuenta en la prevención de infecciones nosocomiales en especial entre niños.

El contacto con superficies contaminadas es otra fuente posible de transmisión y también podría presentarse propagación a través de partículas o núcleos de pequeñas gotitas (también llamada "transmisión por el aire"), pero es incierta la forma en que estos modos de transmisión influyen en las características epidemiológicas de la influenza. Debido a que no hay suficientes datos sobre la transmisión de los virus nuevos H1N1, se desconoce el potencial de infección ocular, conjuntival o gastrointestinal. Dado que este es un virus nuevo de la influenza A (H1N1) en seres humanos, la transmisión de las personas infectadas a sus contactos cercanos podría ser común. Todas las secreciones respiratorias y

líquidos corporales (diarrea) de personas con la nueva influenza A (H1N1) deben considerarse potencialmente infecciosos.

Se cree que la nueva influenza A (H1N1) se transmite de modo interhumano de la misma forma en que se propaga la influenza estacional: principalmente a través de la tos y los estornudos de las personas que están enfermas con el virus, o por contacto con secreciones a través de las manos y superficies u objetos contaminados. No parece relevante la transmisión desde animales o sus productos al ser humano.

Luego que ingresa a las vías respiratorias el virus alcanza la mucosa o directamente llega a los alvéolos pulmonares. Si las partículas virales no son expulsadas por el reflejo de la tos y escapan a la neutralización por anticuerpos IgA específicos, o es inactivado por sustancias inespecíficas de las secreciones mucosas, pronto se formará una progenie de viriones nuevos que se diseminan a las células adyacentes. La NA disminuye la viscosidad de la película mucosa y favorece la dispersión del virus hacia sectores inferiores del tracto respiratorio.

En los estudios histológicos se observa reordenamiento de las células columnares superficiales, picnosis, fragmentación nuclear y vacuolización citoplasmática. Al desintegrarse los núcleos se observan cuerpos de inclusión en el citoplasma y las cilias desaparecen. En definitiva la infección termina destruyendo las células que infecta.

El período de incubación es de pocas horas a tres días. El comienzo es agudo y predominan los síntomas sistémicos como fiebre, chuchos de frío, artromialgias, malestar general, anorexia, cefalea; es característica la inyección conjuntival y lagrimeo.

Los síntomas respiratorios incluyen estornudos, tos seca al inicio que luego de algunos días se vuelve mucosa o muco purulenta, secreción nasal, odinofagia. Se pueden ver trastornos digestivos como vómitos, dolor abdominal, diarrea. El período de estado varía entre 1 a 3 semanas y el período de excreción viral varía entre 3 y 7 días.

Se considera que el período infeccioso de las personas afectadas por el virus nuevo de la influenza A (H1N1) es similar al observado en los estudios de la influenza estacional. Con esta, los estudios han demostrado que las personas pueden transmitir la infección desde el primer día antes de que manifiesten los síntomas hasta 7 días después de que se enfermen. Los niños, especialmente los más pequeños, pueden ser infecciosos durante periodos más largos.

Los síntomas de la nueva influenza H1N1 en las personas son similares a los síntomas de la influenza o gripe estacional común. Algunas personas han reportado diarrea y vómitos especialmente asociados a la nueva influenza H1N1. Se han denunciado enfermedades graves (neumonía e insuficiencia respiratoria) y muertes. Como ocurre con la influenza estacional, la nueva influenza H1N1 puede agravar las afecciones crónicas subyacentes.

Las complicaciones de la gripe pueden ser respiratorias (las más frecuentes): laringitis, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía viral. Es clásica la neumonía a *Staphylococcus aureus* como complicación bacteriana de una gripe, aunque poco frecuente. Las complicaciones neurológicas (menos frecuentes) incluyen encefalitis,

radiculitis, polineuritis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reye, convulsiones. Otras complicaciones incluyen: miocarditis, pericarditis, miositis.

El *Center for Disease Control* (CDC) recomienda dos mecanismos para disminuir el impacto de la gripe: inmunoprofilaxis y quimioprofilaxis.

La vacunación es sin duda la medida más efectiva. La vacuna está elaborada a partir de virus vivos inactivados por sucesivos pasajes en huevo de gallina embrionados e inactivados por formalina. Las vacunas se reformulan en cada primavera para que contengan los antígenos virales que circularon ese año. Están constituidas actualmente por tres cepas de virus influenza: una de virus B y dos tipos de IA (H3N2 y H1N1). Como se dijo, se reformula con las cepas que ya circularon. Las personas sanas desarrollan títulos elevados de anticuerpos contra la cepa vacunal aunque los lactantes y personas con enfermedades de base desarrollan títulos menores. A pesar de que la vacuna no previene las infecciones respiratorias agudas, sí previene las complicaciones de las mismas, fundamentalmente la neumonía. La eficacia varía entre 30-70%.

La utilización de vacunas no ha demostrado disminuir la incidencia de epidemias, pero sí reduce la morbimortalidad, especialmente entre individuos de alto riesgo, a los cuales se recomienda especialmente la vacunación. Estos son: personas mayores de 65 años, pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, EPOC, bronquíticos crónicos, diabéticos, alcoholistas, asmáticos, personal de salud, embarazadas que en período epidémico estén en el segundo o tercer trimestre de embarazo.

Hay poca información en cuanto al VIH y la vacuna; algunos reportes no sugieren la vacunación independientemente del recuento de CD4. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al huevo y los que estén cursando un cuadro febril.

La OMS no recomienda ninguna restricción de los viajes ni el cierre de fronteras en relación con el brote de gripe por A (H1N1), pero sí la atención a los riesgos.

Las personas enfermas deberían aplazar sus planes de viaje, y los viajeros de regreso que se encuentren enfermos deben buscar atención médica y evitar los contactos infectantes. Estas recomendaciones son medidas de precaución que pueden limitar la propagación de muchas enfermedades transmisibles, entre ellas la gripe.