

INFLUENZA, LA ENFERMEDAD Y SU PREVENCIÓN

Mercedes Macías Parra

1. Objetivos educacionales

- Obtener conocimientos actualizados en los aspectos virológicos y epidemiológicos de la infección por virus influenza
- Conocer las vacunas disponibles para la prevención de la infección por virus influenza, sus características principales y modo de uso.

2. Contenidos

1) Características epidemiológicas y situación actual de la influenza en LA y el mundo

El virus influenza se transmite persona a persona a través de gotitas respiratorias eliminadas al toser y estornudar, también puede ocurrir a través del contacto con objetos o superficies contaminadas (principalmente superficies no porosas como fierro o plástico donde puede permanecer hasta 48 horas), requiere un contacto estrecho, debido a que las gotas por su tamaño no permanecen suspendidas en el aire y generalmente viajan solo una distancia corta ($\leq 1\text{m}$), sin embargo, se han descrito residuos de gotas pequeñas evaporadas ($\leq 5\mu\text{m}$), las cuales pueden permanecer suspendidas en el aire durante largos períodos. Es altamente contagioso y la tasa de ataque en comunidades cerradas y en sitios en donde hay mayor concentración de individuos (escuelas, guarderías, orfanatos, asilos etc.) es elevada. El período de incubación varía entre 1 y 4 días, con un promedio de 2 días. El virus infecta las células del epitelio columnar del tracto respiratorio, con un pico de replicación varían entre 1 a 3 días después del contagio y los adultos eliminan el virus desde un día antes del inicio de los síntomas y hasta 5 a 10 días después y puede ser mayor de 13 día en los niños y pacientes inmunocomprometidos. La excreción viral



tiene una correlación directa con el grado de fiebre. Se presenta inflamación, edema y necrosis del epitelio. La gran mayoría de las infecciones se limitan al tracto respiratorio superior, pero en ocasiones puede involucrar a los bronquiolos y alveolos. En ausencia de infección bacteriana agregada, la recuperación de las células epiteliales se presenta entre 3 a 5 días, sin embargo, la restauración completa del movimiento ciliar y producción de moco se lleva es de 2 semanas aproximadamente.

En los países de clima templado suele presentarse en forma de brotes estacionales de otoño-invierno, en cambio, en regiones de clima tropical los brotes no son tan claros y la enfermedad puede presentarse en cualquier época del año, principalmente en la época de lluvia. Los virus de la influenza A y B pueden circular en forma simultánea o en diferente tiempo durante la época de influenza, y la gravedad varía año con año dependiendo de la cepa circulante. Los brotes en la comunidad duran entre 4 a 8 semanas, sin embargo, la circulación de dos o tres virus de influenza puede prolongar el brote por más de tres meses, en estos casos la influenza, presenta un curso bimodal. La incidencia y gravedad de la enfermedad, depende en parte de la inmunidad por enfermedad previa y vacunación reciente con una cepa similar a la que circula. Los brotes anuales de influenza se asocian claramente a un aumento en la morbilidad y en la mortalidad, expresada como exceso de neumonía y de hospitalizaciones y muertes asociadas a influenza. Las tasas más elevadas de ataque ocurren en la edad escolar. Entre 20% y 45% de los niños adquiere la infección cada año, comparado con 10%-20% de la población adulta. Asimismo, los mayores brotes comunitarios suelen presentarse en colegios. Por ello, los niños pueden ser considerados los principales transmisores de la influenza en la población. Sin embargo, las mayores tasas de complicaciones y hospitalizaciones ocurren en los extremos de la vida y en poblaciones con condiciones crónicas de salud. **Las tasas de hospitalización en menores de dos años son similares a las de los adultos de 65 años y mayores, así mismo, las tasas de hospitalización y morbilidad por complicaciones como bronquitis y neumonía, son mayores en niños con patología de base como asma, cardiopatías congénitas con importante repercusión**

hemodinámica, diabetes mellitus, alteraciones en el neurodesarrollo o neuromusculares, etc. En niños el antecedente de influenza, en algunas ocasiones se asocia a neumonía por neumococo o estafilococo rara vez por estreptococo del grupo A. La mayor mortalidad suele concentrarse en los mayores de 60 años.

La capacidad del virus influenza de afectar a muchas especies animales además del hombre y su potencialidad de reordenamiento de genes entre virus de distinto origen explican la extraordinaria variabilidad del virus, con circulación de diferentes cepas que cambian sus propiedades antigénicas y pueden dar origen a virus desconocidos por el sistema inmune humano, ocasionando brotes mundiales conocidos como pandemias.

Se define como pandemia a la emergencia y diseminación global de un nuevo subtipo de virus de influenza tipo A, en una población que no ha sido previamente expuesta o en la cual la inmunidad es poca y que se trasmite rápidamente de persona a persona.

Durante el inicio de este milenio, los virus influenza que más circularon en el mundo correspondían a influenza A H3N2, H1N2, H1N1 y diversas cepas de influenza B. Los brotes de influenza aviar H5N1 ocurridos en Asia, acompañados de un escaso número de casos humanos con alta letalidad, hicieron temer por varios años la ocurrencia de una pandemia por esta cepa. Sin embargo, en el año 2009 ocurrió una pandemia por el virus influenza humana A H1N1 de origen porcino que afectó a todos los continentes. El 10 de agosto de 2012 la OMS declaró el fin de la pandemia, por lo que nos encontramos actualmente en el período post pandémico. En este período ha circulado preferentemente este virus A H1N1 pandémico (A H1N1pdm09) que ha pasado a comportarse como otro virus estacional, el virus influenza H3N2 y varias cepas de influenza B. En Latinoamérica, durante la temporada de septiembre del 2017 a febrero del 2018 circuló predominantemente el virus AH3N2, seguido del virus B (principalmente el linaje Yamagata) y con baja circulación de A H1N1pdm09. La mayoría de los virus de influenza



circulantes estudiados han sido sensibles a los inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y resistentes a amantadina.

A partir del año 2013, se han detectado en China infecciones en humanos por un nuevo virus de influenza A aviar, H7N9, cuyo origen son 3 distintos virus aviares. En este momento, no se puede descartar una transmisión limitada de persona a persona. Afortunadamente, los casos se han mantenido circunscritos a China, con solo un caso reportado en un viajero a Malasia. La seroprevalencia en 15,191 muestras de suero en Mainland China, para A(H7N9) fue del 0.17%. Sin cambios significativos en la epidemiología en la infección en humanos ni en la presentación clínica ni desenlace de la enfermedad.

Durante este periodo se han identificado 460 casos adicionales de influenza aviar AH7N9 en China. Desde febrero del 2013 se han reportado un total de 1258 casos y 328 fallecimientos. La muerte ocurre por complicaciones respiratorias o falla sistémica. La mayoría de los afectados son varones, entre 50 y 73 años, con patologías previas como diabetes e hipertensión, la mayoría con exposición reciente a gallinas o patos.

En este momento se dispone de vacunas candidatas con tecnología de ingeniería reversa, desarrolladas en el CDC, Reino Unido y Japón en colaboración con la OMS que han evidenciado ser seguras.

De septiembre del 2016 a febrero del 2017 se han reportado dos casos en humanos de AH5N6 en China y dos casos de AH5N1 en Egipto.

Desde diciembre del 2003 se ha notificado en humanos un total de 874 casos de AH5 con 458 fallecimientos confirmados en 16 países. No se ha documentado una transmisión sostenida de humano a humano.

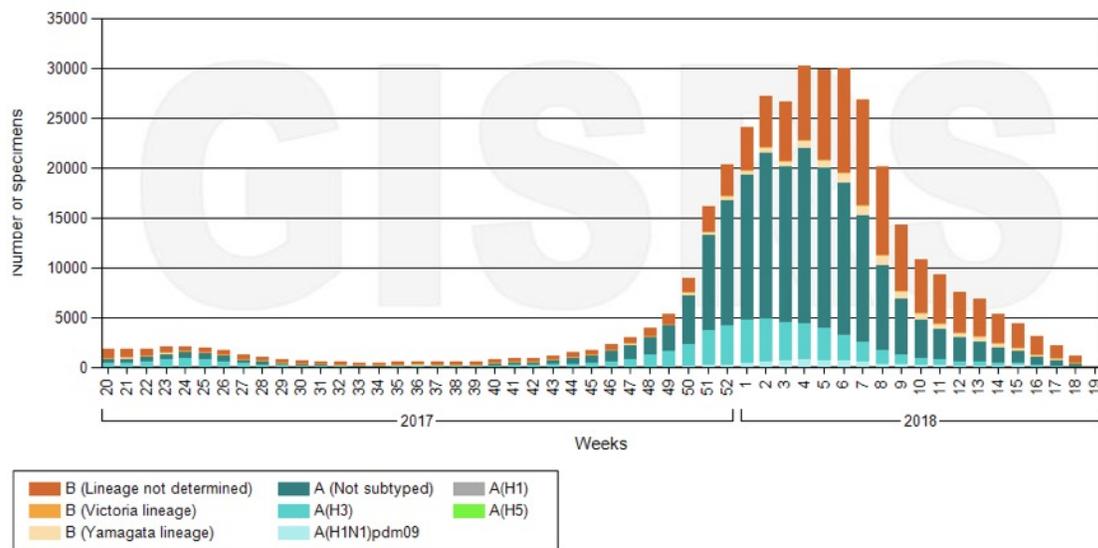
En Estados Unidos de Norte América se reportó un caso de infección por AH7N2



En China se han reportado tres casos en humanos de AH9N2, el virus en estos casos pertenece a un linaje genético A tipo aviar (Y280/97) de Hong Kong.

En febrero 2018 se reporto la primera infección humana por el virus aviar H7N4 en una mujer de 68 años con cuadro clínico de neumonía grave.

Subtipos de influenza positivos en América

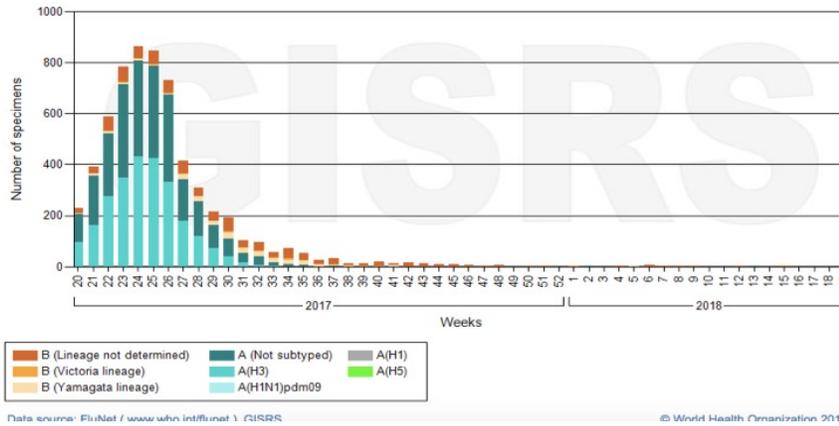


Data source: FluNet (www.who.int/fluinet), GISRS

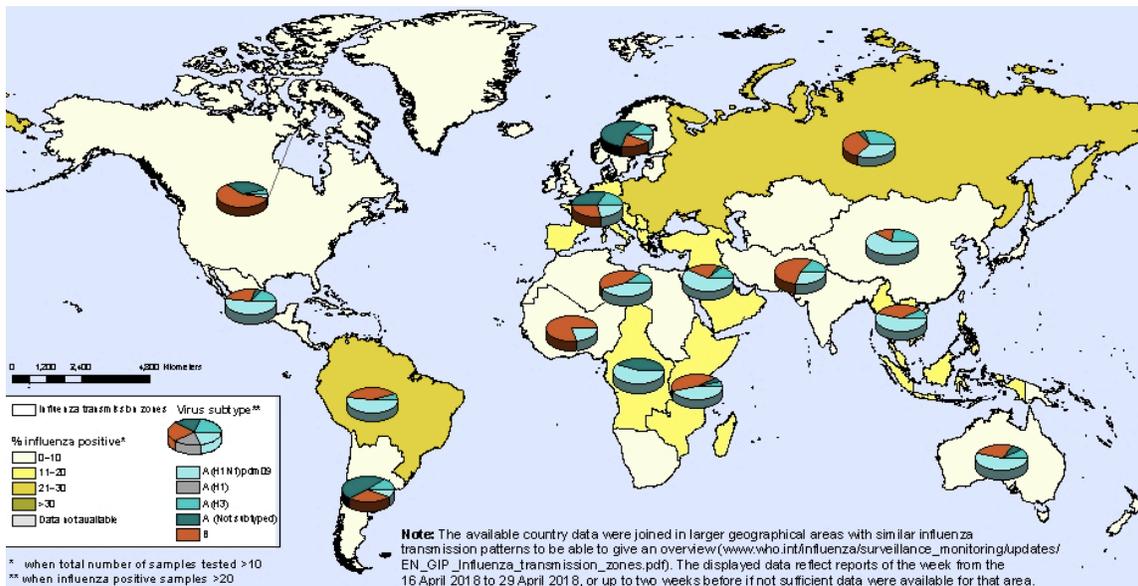
© World Health Organization 2018

Figura 1. Subtipos de influenza positivos en la región de las Américas: temporada septiembre 2017- febrero 2018

Subtipos de influenza positivos en Argentina



Actividad de los tipos de virus influenza en Argentina en el periodo Septiembre 2017 a Febrero 2018.



Distribución de virus de Influenza por zonas de transmisión, Periodo Septiembre 2017 a Febrero 2018

Características del virus influenza

El virus influenza es un virus RNA con envoltura, perteneciente a la familia Orthomixoviridae. Existen 3 géneros o tipos: influenza A, B y C, siendo los dos primeros los relevantes en cuadros humanos. El virus es esférico, de un tamaño entre 80 y 120 nm, su material genético se encuentra segmentado en 8 segmentos, que codifican para las distintas proteínas virales, cada uno de ellos está íntimamente asociado a una nucleoproteína viral y las polimerasas unidas en un extremo. Esta peculiar nucleocápside se encuentra cubierta por la matriz, constituida por la proteína M1 que otorga estabilidad al virión. Más externamente se encuentra la envoltura, bicapa lipídica que el virus obtiene de la célula huésped. En esta última, se encuentran las glicoproteínas de superficie inmunogénicas: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La proteína M2 es un canal iónico relevante para la entrada del virus a la célula y junto a la neuraminidasa, es blanco de terapia antiviral. Se han descrito en humanos al menos 15 HA (H1-15) y 9 NA (N 1-9), las que dan origen a la nomenclatura de la cepa viral. El virus influenza B también posee 8 segmentos de RNA, pero no posee proteína M2; el virus influenza C sólo posee 7 segmentos.

Es característica primordial de este virus su variabilidad antigénica, que es el resultado de dos mecanismos principales: cambios menores en HA y NA generados por mutaciones debidas a la falta de mecanismos de control de la polimerasa viral (*drift antigénico*) y cambios mayores en HA y NA producidos por reordenamiento mayor de segmentos de virus de distinto origen (*shift antigénico*). Este último sólo ocurre en el caso del virus influenza A y da origen a la emergencia de un virus completamente nuevo para el cual los humanos carecen de inmunidad, dando origen a una pandemia.

Taxonomía y nomenclatura

Los virus influenza, junto con los virus Thogoto-like, pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Los virus influenza se dividen además en tres géneros, influenzavirus

A, influenzavirus B e influenzavirus C, en base a las diferencias antigénicas de sus dos principales proteínas estructurales, la nucleoproteína (NP) y la matriz proteica (M). Los virus influenza A se clasifican además en subtipos de acuerdo a las propiedades de sus principales glicoproteínas de membrana, HA y NA. Se han identificado del virus A. diecisiete subtipos de HA y nueve de NA. La nomenclatura de los virus influenza humanos incluye, tipo de aislamiento, localización geográfica donde se aisló, un número de identificación del laboratorio, y para los virus influenza A, el subtipo de HA y NA (ej. A/Panamá/2007/99 (H3N2)). Para los virus influenza animales, también se incluye el tipo de animal del que se obtuvo la muestra. (ej. A/Chicken/HongKong/220/1997(H5N1)).

Hospedero natural

Los virus influenza A infectan naturalmente a los humanos. Los subtipos H1N1, H3N2, y rara vez H1N2, se encuentran circulando actualmente entre los humanos, mientras que H2N2 circuló de 1957 a 1968. Los 17 subtipos de HA y todos los nuevos subtipos de NA del virus influenza A, han sido aislados de aves acuáticas que sirven como reservorio natural y una fuente de nuevos genes para los virus pandémicos de influenza. Los virus influenza infectan también a aves de corral, cerdos, caballos, perros, y ocasionalmente a mamíferos marinos. La recombinación entre virus animales y humanos ocurre de manera ocasional, lo que resulta en pandemias. En 1957, la recombinación entre un virus aviar H2N2 y un virus humano H1N1 dio como resultado al virus H2N2 que circuló en los humanos de 1957-1968, y contenía algunos elementos genéticos del subtipo H1N1 humano que facilitaba la transmisión entre los humanos. En 2009, el nuevo virus influenza A (H1N1) fue causa de una pandemia. Este virus tenía una combinación única de segmentos de genes, que incluía genes de virus influenza porcino, aviar y humano que se confirmaron en cerdos en Norteamérica y Europa. La circulación mundial del virus ocurrió en humanos antes de que la infección se documentara en cerdos, los humanos infectados por el virus A (H1N1) 2009 podían infectar a cerdos, gatos, hurones y otras especies. El virus influenza de alta patogenicidad A (H5N1) también causa enfermedad y muerte en muchas otras especies animales (aves marinas, aves de corral, cerdo, caballos) que no



se sabía previamente podían ser infectadas por el virus influenza. Aunque la infección por virus influenza B se ha documentado en focas, los humanos son el principal hospedero. Los virus influenza C infectan solamente a los humanos y cerdos, y pueden causar brotes esporádicos y localizados de infección leve de vías aéreas superiores.

Estructura viral

Los virus influenza tienen una envoltura y contienen un RNA negativo en 8 segmentos que codifica 11 proteínas. La segmentación del RNA viral permite el intercambio de genes (recombinación genética) entre los virus influenza del mismo tipo. El genoma de RNA segmentado se asocia con la nucleoproteína y tres proteínas de polimerasa viral (PB1, PB2, y PA) en nucleocápsides helicoidales que están rodeadas por la matriz proteica y la envoltura viral derivada de la membrana celular del huésped. Las partículas virales esféricas, en ocasiones pleomórficas, de 80 a 120 nm, tienen en la superficie una capa de proyecciones especulares, de 10 a 14 nm de longitud: son las proteínas HA y NA. La hemaglutinina es el principal antígeno contra el cual el hospedero desarrolla anticuerpos protectores, es responsable de la unión del virus a las terminaciones de oligosacáridos con contenido de ácido siálico de la superficie de las células epiteliales respiratorias durante las fases tempranas de la enfermedad. La HA es un trímero en el cual cada monómero consta de 2 dominios: HA1 que forma la región variable y HA2 que conforma la región estable. La neuraminidasa es menos abundante en la superficie viral y facilita la liberación de virus maduros de las células infectadas. Se considera que los anticuerpos contra NA limitan la diseminación del virus y reducen la severidad de la infección por influenza. Por definición, la HA y NA de diferentes subtipos son serológicamente distintos.

El ciclo replicativo del virus comienza con la unión de la HA al receptor (adsorción) de la célula del epitelio respiratorio (residuos de ácido siálico). El virus penetra por endocitosis y luego es liberado desde el endosoma gracias al movimiento de protones por la proteína M2, que es un canal iónico, lo que permite la fusión de la membrana del endosoma con la envoltura del virus, quedando liberado el material genético del virus dentro de la célula



(denudamiento). Una vez liberados los segmentos de RNA en el citoplasma éstos migran al núcleo donde ocurre la copia de cada segmento para dar origen a los RNA mensajeros que en los ribosomas son traducidos a proteínas virales, tanto las estructurales como las polimerasas necesarias para la replicación del genoma. Las proteínas estructurales maduran (sufren procesos de glicosilación, fosforilación, etc.) en los sistemas canaliculares de la célula (retículo endoplásmico y aparato de Golgi). Finalmente los segmentos nuevos se acercan a la membrana celular, en la cual se insertan las HA y NA ocurriendo la liberación del virus mediante yemación, el proceso opuesto a la endocitosis. La NA permite que los nuevos virus sean efectivamente separados de la célula infectada y puedan infectar otras células. Figura 3.

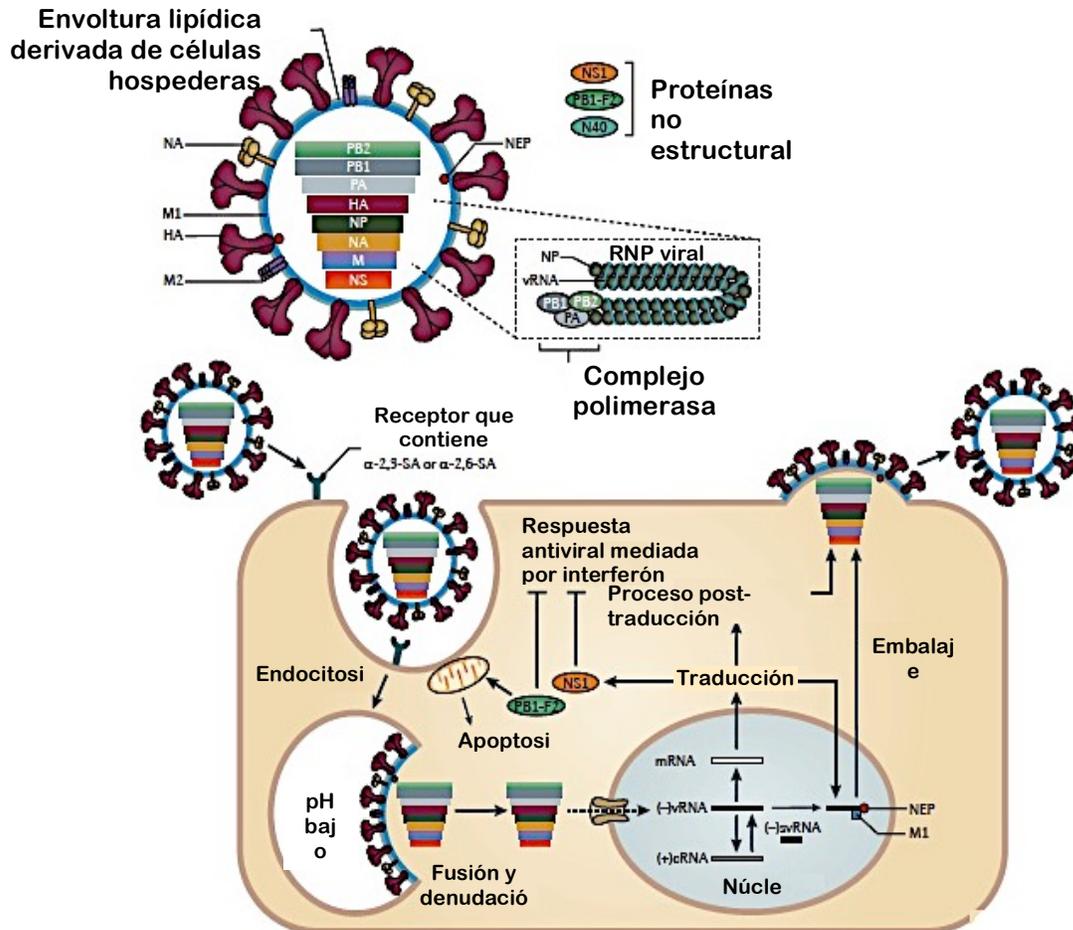


Figura 3

2) Manifestaciones clínicas

La influenza tiene 3 formas de presentación: 1. Influenza clásica o tradicional, 2. influenza fulminante y 3. Influenza complicada.

1. Se caracteriza por el inicio súbito de fiebre, que varía entre 38°C y 40°C, pero puede ser mayor, usualmente dura de 3 a 5 días, en niños la fiebre generalmente es más alta y en ocasiones puede desencadenar crisis

convulsivas. Otros síntomas frecuentes en menores de 5 años son: rinorrea, odinofagia, un día después se presenta tos no productiva. Los síntomas comunes en el adulto son cefalea, odinofagia, mialgias, escalofríos, anorexia y fatiga. El dolor subesternal, fotofobia, dolor abdominal, diarrea, vómito, son poco frecuentes. Otros hallazgos como laringotraqueobronquitis y otitis media ocurren con mayor frecuencia en niños (3% a 5%), conjuntivitis, epistaxis, disnea, cianosis. La presencia de tos y fiebre son los principales predictores de enfermedad por influenza en niños y adultos, con un valor predictivo positivo (VPP) del 79%, durante los periodos de circulación del virus. La enfermedad habitualmente mejora en una semana, pero la tos y el malestar pueden persistir por 2 semanas o más, un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar fatiga por meses. En neonatos, la influenza, se puede manifestar únicamente por fiebre, apnea o como sepsis.

2. Se presenta como una neumonía viral primaria con una elevada tasa de mortalidad.
3. Es el resultado de una sobreinfección bacteriana, principalmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, con un mayor riesgo de mortalidad en los mayores de 60 años y en pacientes con comorbilidad. Aparecen entre 4 a 14 días después de la influenza clásica, una vez que los pacientes aparentemente están en etapa de recuperación.

Existen diferencias clínicas importantes en relación al cuadro clínico de otros patógenos comunes, principalmente virus sincitial respiratorio y rinovirus, como se ilustra en el cuadro 1.

	Rinovirus	VSR	Adenovirus	Parainfluenza virus tipo 1	Parainfluenza virus tipo 2	Parainfluenza virus tipo 3	Influenza A	Influenza B
Neumonía	18%	16%	8%	9%	6%	14%	9%	8%
Sibilancias	22%	12%	2%	2%	4%	8%	6%	6%
Otitis media	23%	59%	24%	27%	20%	30%	26%	19%
Infección respiratoria aguda no especificada	14%	32%	37%	27%	22%	50%	44%	53%
Bronquiolitis	3%	34%	1%	2%	10%	5%	1%	1%
Laringitis	2%	2%	1%	37%	53%	10%	5%	4%
Tonsilitis	2%	0%	30%	1%	0%	2%	5%	4%
Fiebre sin foco	2%	1%	5%	10%	0%	2%	1%	2%
Crisis convulsiva febril	1%	2%	7%	4%	0%	5%	12%	9%
Fiebre ≥38°	44%	63%	81%	77%	76%	63%	94%	89%

Complicaciones

El riesgo de desarrollar complicaciones por influenza es alto en los extremos de la vida, así como en aquellos pacientes con ciertas condiciones médicas subyacentes. Las complicaciones graves más comunes incluyen: exacerbación de la enfermedad pulmonar crónica (EPOC), asma e insuficiencia cardíaca congestiva. La neumonía asociada generalmente a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, o *Haemophilus influenzae* es una complicación grave con un mayor riesgo de mortalidad. La neumonía grave por influenza es poco frecuente pero tiene una elevada mortalidad. Durante la pandemia del 2009 por influenza A (H1N1), las embarazadas o en el puerperio inmediato (2 semanas posteriores al parto), tuvieron mayor riesgo de enfermedad grave, representando del 6%-10% de las hospitalizaciones y/o muerte. En esta última pandemia, otros factores de riesgo fueron: obesidad mórbida, enfermedad preexistente (en el 50%-80% de los niños y adultos que requirieron hospitalización se encontró una o más comorbilidades), extremos de la vida, adolescentes, pacientes con patología neurológica y/o neuromuscular. La causa más común de hospitalización fue la neumonitis viral difusa, que en algunos casos condicionó choque y falla respiratoria.



Otras complicaciones de influenza incluyen: Síndrome de Reye que se reporta en niños con influenza principalmente influenza B, que reciben ácido acetil salicílico. La miocarditis y pericarditis, aunque poco frecuentes, se han asociado con influenza pandémica desde 1918-1919, y en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente y/o cambios electrocardiográficos menores. Es poco frecuente la miositis con rhabdomiolisis y mioglobinuria. Los niños pueden desarrollar una enfermedad fatal con o sin encefalopatía, o encefalopatía crónica debilitante.

Diagnóstico

Muestras para cultivo viral (este solo se realiza en los laboratorios de referencia). Se realizan en muestras de secreciones nasofaríngeas obtenidas por exudado, aspirado o lavado y se deben de transportar en el medio adecuado para el cultivo. Después de la inoculación en huevos o cultivo celular, los virus se aíslan en 2 a 6 días.). Inmunofluorescencia o pruebas de diagnóstico rápido, se deben obtener en las primeras 72 horas debido a que después de este tiempo la cantidad de virus disminuye. Para la identificación de antígenos de influenza A y B en muestras de secreciones respiratorias tienen una sensibilidad de 44% a 97% y especificidad de 76% a 100%, dependiendo del tipo de prueba y de muestra. La mayoría de las pruebas de diagnóstico rápido para detección de antígenos no distinguen los subtipos de virus influenza. La tinción de anticuerpos por fluorescencia directa (DFA) e inmunofluorescencia indirecta (IFA) para la detección de antígenos de virus influenza A y B en muestras nasofaríngeas o nasales están disponibles en la mayoría de los laboratorios y los resultados se tienen en 3 o 4 horas. Los resultados de las pruebas de inmunofluorescencia y de diagnóstico rápido se deben interpretar en el contexto de los hallazgos clínicos y la actividad de influenza en la comunidad. Los resultados falsos positivos son más frecuentes durante periodos de baja actividad de influenza; y los resultados falsos negativos durante alta actividad de influenza. El diagnóstico serológico por las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación del complemento, neutralización o inmunoensayo enzimático (EIA), se puede realizar en forma retrospectiva mediante un aumento de cuatro veces o más de los títulos



de anticuerpos en las muestras de suero obtenidas durante la fase aguda y de convalecencia con intervalo de 10 a 14 días, por lo que estas pruebas no son útiles para el manejo del paciente.

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en muestras respiratorias es la prueba de elección por su alta especificidad y sensibilidad.

Tratamiento

Actualmente están disponibles 2 antivirales para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones por influenza: los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y los adamantanos (amantadina y rimantadina).

Desde 2005, todas las cepas de H3N2 en Estados Unidos son resistentes a los adamantanos. Los virus influenza B son intrínsecamente resistentes a éstos. Desde enero de 2006, los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) han sido los únicos fármacos antivirales que se recomiendan para influenza, debido a la resistencia generalizada a los adamantanos y a la actividad de los inhibidores de la neuraminidasa contra los virus influenza A y B. En 2007 – 2008, se reportó un aumento significativo de la resistencia al oseltamivir entre los virus influenza A (H1N1); y en la temporada de influenza 2008 – 2009, prácticamente todas las cepas de influenza A (H1N1) eran resistentes al oseltamivir. No obstante, el virus de la pandemia de influenza A (H1N1) 2009, que posteriormente sustituyó a la cepa estacional anterior de influenza A (H1N1), es sensible a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), y resistente a los adamantanos (amantadina y ramantadina). Se documentó la resistencia al oseltamivir en 1.3% del total de muestras virales de influenza analizadas en la temporada 2010 – 2011. La resistencia es resultado de la mutación H275Y en la NA que realiza el cambio de histidina por tirosina, sin resistencia cruzada con zanamivir. Estos patrones de resistencia entre las cepas de virus influenza A circulantes simplifican el tratamiento antiviral, ya que



influenza A (H1N1) 2009, influenza A (H3N2) e influenza B son susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa y resistentes a los adamantanos.

Zanamivir, es un inhibidor potente de la NA, con acción frente a las cepas circulantes de influenza A (H1N1pdm09), (H3N2) e influenza B. La biodisponibilidad oral del medicamento es de 2% por lo que está reservado de forma inhalada. Zanamivir esta aprobado a partir de los 7 años como tratamiento y a partir de los 5 años como profilaxis. La resistencia a zanamivir se ha reportado esporádicamente con pacientes con terapia prolongada.

Los niños con influenza grave, complicada o progresiva, o con comorbilidades asociadas, deben recibir tratamiento independientemente de su estado de vacunación, así como los niños sanos en quienes se considere que el tratamiento pueda ser benéfico. Es necesario detectar oportunamente una posible infección agregada con agentes patógenos bacterianos (*S. pneumoniae* y *S aureus*) para inicio en forma oportuna del tratamiento antimicrobiano.

3) Vacunas contra la influenza

Se dispone de vacunas de virus vivos atenuada (LAIV), que contienen virus vivos atenuados, vacunas inactivadas que contienen virus inactivados o “muertos”, vacunas fragmentadas que contienen antígenos de superficie purificadas y vacunas de subunidades contienen algunas estructuras virales y por lo tanto no tienen capacidad de causar la enfermedad.

La eficacia de las vacunas de influenza varía de acuerdo al grado de concordancia entre los virus circulantes y los vacunales.

Composición de las vacunas:

Debido a la variación antigénica del virus y a que los anticuerpos inducidos por la vacuna influenza no son de larga duración, la vacunación debe administrarse anualmente. Para ello, la Organización Mundial de la Salud cada año entrega las recomendaciones de las cepas que debe incluir la vacuna para el Hemisferio Norte y para el Sur. La recomendación de la composición de la vacuna a usar en el hemisferio norte se hace en febrero y para el hemisferio sur, en septiembre de cada año. Esto se hace a partir de la información recopilada por una red de centros centinelas distribuidas por todo el mundo. La vacuna suele incluir dos cepas de influenza A y una cepa de influenza B que han sido las de mayor circulación durante las temporadas previas. Excepcionalmente, en el año 2010 se elaboraron vacunas monovalentes contra la cepa A H1N1 pandémica. Recientemente, la OMS ha comenzado a recomendar la elaboración de vacunas cuadrivalentes, con dos cepas de influenza A y dos de influenza B.

La OMS recomienda dos posibles vacunas para uso en el Hemisferio Sur temporada 2018:

Trivalente:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
- B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

Cuadrivalente:

- Los mismos 3 de la vacuna trivalente más

B/Brisbane/60/2008-like virus



Los virus de la vacuna que se recomendaron incluir en las vacunas contra la influenza 2018-2019 para usar en el hemisferio norte.

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage); and

Cuadrivalente

Los mismos 3 de la vacuna trivalente más

- a B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage)

Elaboración de las vacunas influenza:

Las vacunas contra influenza tradicionalmente se elaboran en embriones de pollos (huevos), y contienen 15 µg de HA de las cepas definidas por la OMS. Existe una vacuna de altas dosis (80 µg de HA) dirigida a adultos mayores de 65 años. El año 2011 se licenció para adultos (18 a 64 años) una nueva vacuna antigripal, de uso intradérmico, de menor contenido antigénico (9 µg de cada antígeno) en un muy pequeño volumen (0.1 mL).

La producción tradicional de la vacuna de influenza en huevos tiene la limitante de costo, tiempo y espacio para su producción. Por ello, en los últimos años se han desarrollado vacunas a partir de cultivos celulares, mediante genética reversa o utilizando vectores como baculovirus. Asimismo, con el fin de potenciar la respuesta inmune en huéspedes particulares (como ancianos, enfermos renales crónicos en diálisis, inmunodeprimidos y niños pequeños), se ha incorporado nuevos adyuvantes a algunas vacunas inactivadas; lo que ha permitido además, reducir su contenido antigénico. La incorporación de nuevos adyuvantes ha mostrado como efecto un mayor título de anticuerpos en los vacunados, en niños inmunocompetentes una sola dosis de vacuna adyuvantada genera títulos de



anticuerpos tan elevados como los observados en niños convalecientes de la infección natural.

Las vacunas inactivadas contienen ya sea virus fraccionados (vacunas *split*) o subunidades purificadas de HA y NA (vacunas de subunidades), ya no se utilizan vacunas inactivadas de virus completo. Algunas vacunas anti-influenza consisten en virosomas, estructuras similares a un virus, constituidas por una bicapa lipídica en la cual se insertan las proteínas HA y NA de interés.

La vacuna viva atenuada corresponde a un virus modificado adaptado al frío. El virus, que se administra por spray nasal, se replica en las temperaturas bajas del tracto respiratorio superior produciendo un estímulo potente a la respuesta inmune por ser idéntico a una infección natural; pero una vez que la infección progresa y llega a zonas más inferiores del tracto respiratorio donde la temperatura es mayor, el virus se inactiva.

Recientemente se licencio en algunos países una vacuna de HA recombinante. La vacuna contiene tres veces el contenido antigénico de HA de la vacuna inactivada y ha demostrado una mayor eficacia, especialmente en poblaciones de alto riesgo (inmunodeprimidos, mayores de 65 años, etc.). Su manufacturación en células de insecto ofrece varias ventajas, haciéndola muy adecuada para una rápida y eficiente producción de nuevas composiciones de vacunas, sin las limitaciones del uso de huevos embrionados.

Considerando la necesidad de revacunaciones anuales, actualmente se trabaja en una vacuna que genere una respuesta amplia y duradera contra todas las cepas de influenza, conocida como vacuna influenza “universal”. Diversas líneas de investigación en esta área incluyen vacunas basadas en la proteína M2, vacunas que inducen linfocitos T citotóxicos y vacunas que usan epítopes que generan una protección cruzada amplia contra la porción filamentosa de la HA.

Correlatos de protección

Los títulos de anticuerpos de 1:32 o 1:40, se consideran protectores, sin embargo, no se ha determinado un título claro de protección. Los niños ≥ 6 meses de edad alcanzan niveles protectores específicos a las cepas de influenza después de recibir dos dosis de vacuna. Los < 9 años que recibieron sólo 1 dosis de la vacuna en el primer año de la vacunación presentan una menor respuestas de anticuerpos protectores a dosis subsecuentes, en comparación con los niños que recibieron 2 dosis en su primer año de vacunación. La mayor protección contra la enfermedad se logra de 1 a 2 semanas después de la segunda dosis.

4) Indicaciones

Si bien la infección por virus influenza afecta a todas las edades y condiciones, el uso programático de la vacuna se ha restringido por motivos económicos, de disponibilidad y costo beneficio, a las poblaciones más vulnerables de enfermar y tener complicaciones y eventualmente fallecer por esta causa. Es así, que muchos países administran la vacuna en forma de programas gratuitos dirigidos a los grupos de riesgo, que incluyen: lactantes a partir de los 6 meses a los 5 años, mayores de 60 años, personal de salud, embarazadas, personas con enfermedades crónicas (respiratorias incluyendo asma, fibrosis quística, cardíacas, renales, hepáticas, diabetes, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes) y pacientes institucionalizados.

La vacunación del personal de salud es altamente recomendada por las autoridades para prevenir la transmisión a los pacientes. Algunos países han incorporado la vacunación del personal como un indicador de los programas de calidad y seguridad en establecimientos de salud. Sin embargo, en muchos países la cobertura que se logra no es óptima.



Diversos estudios han mostrado que los principales motivos para rehusar la vacunación son la percepción de no estar en riesgo y el temor a los efectos adversos.

En algunos países además de las indicaciones anteriores, se recomienda a todos los niños a partir de los seis meses, a los cuidadores y familiares de niños pequeños y a personas mayores a 50 años. Es altamente recomendable la vacunación de familiares y contactos cercanos de niños menores de 6 meses y de sujetos inmunodeprimidos. Asimismo, muchas empresas deciden vacunar a su personal constituido en su mayoría por adultos jóvenes, debido a que la influenza es una de las causas más importantes de ausentismo laboral. En algunos países se ha incorporado la vacunación del personal que trabaja en la industria avícola, con el propósito de reducir la posibilidad de una infección simultánea de una persona con virus humanos y aviares que pueda permitir el surgimiento de un nuevo virus pandémico.

La vacuna viva atenuada de uso nasal está licenciada para su uso entre los 2 y 49 años, y se recomienda para sujetos de estas edades sanos y en otras categorías de alto riesgo pero no en pacientes inmunosuprimidos, embarazadas ni enfermedades respiratorias crónicas.

Esquema, vía y dosis

La vacuna inactivada se administra por vía intramuscular en una dosis anual de 0,5 mL, que contiene 15 µg de HA de cada cepa incluida. Los niños menores de 3 años deben recibir la mitad de la dosis (0,25 mL) o la formulación pediátrica. Los niños menores de 9 años que se vacunan por primera vez, deben recibir dos dosis de la vacuna, separadas por 4 semanas, para lograr un adecuado nivel de anticuerpos.

La siguiente tabla resume las dosis de la vacuna influenza recomendadas en niños.

Edad	Dosis	Nº dosis la 1ª vez	Nº dosis la 2ª vez y en adelante
6 meses a 3 años	0,25 ml	2	1
3 a 8 años	0,5 ml	2	1
9 y más años	0,5 ml	1	1

Recientemente se ha licenciado una vacuna inactivada de administración intradérmica, indicada para ancianos y para sujetos con alteraciones en la coagulación o terapia anticoagulante en quienes se contraindican las inyecciones intramusculares. La vacuna posee dos presentaciones: la de dosis habitual de 15 µg de HA para personas de 60 años y más, y de 9 µg de HA para personas entre 18 y 59 años.

La vacuna viva atenuada se administra por vía nasal, la dosis contiene 0,2 mL, y se administra 0,1 ml en cada fosa nasal. Cada vacuna contiene $10^{6.5-7.5}$ unidades de focos fluorescentes de virus influenza de cada una de las cepas recomendadas por la OMS. Tal como en la vacuna inactivada, los niños de 2 a 8 años que se vacunan por primera vez deben recibir una segunda dosis a las 4 semanas.

La vacuna inactivada puede administrarse conjuntamente con cualquier otra vacuna, ya sea viva o inactivada. La administración conjunta de la vacuna viva atenuada con otras vacunas no ha sido bien estudiada; se recomienda como con otras vacunas vivas, respetar un mes de intervalo con la administración de otra vacuna viva.

5) Efectos adversos

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas a la vacuna inactivada incluyen dolor, eritema, edema e induración en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, mialgias, disminución del apetito, decaimiento. Suelen ser de poca intensidad y autolimitadas generalmente a las primeras 48 horas de la administración. Entre el 10% y 35% de los



menores de 2 años pueden presentar fiebre de baja intensidad posterior a la vacuna y esta frecuencia disminuye con la edad.

En el caso de la vacuna viva atenuada se han reportado congestión nasal, coriza, disminución del apetito, letargia, odinofagia, cefalea, mialgias, calofríos, dolor abdominal; la fiebre es muy poco frecuente así mismo, las crisis convulsivas febriles se reportan como raras.

Posterior al uso de una vacuna A porcina H1N1 en 1976, que se asoció a un exceso de casos de Síndrome de Guillain-Barré (10 casos por millón de vacunas), se puso en duda la seguridad de la nueva vacuna contra la influenza humana A H1N1 de origen porcino. Sin embargo, la vigilancia activa de los casos de Guillain-Barré en EEUU mostró una incidencia ligeramente superior en sujetos que recibieron esta vacuna que en no vacunados, lo que significa 0,8 casos en exceso por millón de vacunas, cifra comparable a la reportada con la vacuna influenza estacional.

6) Contraindicaciones

Las vacunas inactivadas están contraindicada en menores de 6 meses. Anteriormente estaban contraindicadas en personas con historia de reacciones alérgicas graves o anafilaxia al huevo, en la actualidad se ha documentado que no hay una mayor incidencia de anafilaxia en pacientes con alergia al huevo y que recibieron la vacuna contra influenza, sin embargo se recomienda vacunar a estas personas con la precaución de que sean observados unos 30 minutos en el vacunatorio, el que debe contar con la implementación para manejar una eventual reacción anafiláctica. Está contraindicada cuando existe en antecedente de una reacción grave a la administración previa de la vacuna.

La vacuna viva atenuada está contraindicada en las siguientes personas:



- Niños menores de 2 años
- Personas de 50 o más años
- Personas con enfermedades crónicas cardíacas o respiratorias, tales como asma o hiper reactividad de la vía aérea, diabetes o insuficiencia renal, inmunodeficiencias o terapia inmunosupresora.
- Niños menores de 5 años con historia de bronquitis obstructiva o sibilancias recurrentes
- Niños o adolescentes en terapia con aspirina
- Personas con historia de Síndrome de Guillain–Barré que haya ocurrido después de recibir una vacuna influenza
- Embarazadas
- Personas con alergia severa al huevo o a alguno de los componentes de la vacuna (gentamicina, gelatina, arginina)

A los contactos de pacientes inmunodeprimidos se recomienda la vacunación con vacuna inactivada, por el riesgo teórico de transmisión del virus vacuna de la vacuna atenuada de uso nasal.

7) Uso de la vacuna en situación de brote y manejo de los contactos

La vacuna contra influenza se usa regularmente en forma anual, en los meses previos al brote. Cada país define la temporalidad. La vacunación posterior al inicio del brote si bien tiene menos eficacia, puede proteger ante brotes tardíos u otras cepas que pueden circular más tardíamente.

La vacuna ha demostrado eficacia en controlar brotes en instituciones cerradas. La precocidad y la alta cobertura afectarán la eficacia de la medida.



La vacunación no está indicada en contactos no vacunados de casos con influenza por el corto período de incubación del virus y por el uso de la vacunación más bien masiva.

La recomendación para contactos susceptibles no vacunados es la quimioprofilaxis con inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir).

8) Inmunogenicidad de la vacuna influenza

Los adultos jóvenes y los niños en edad escolar generan una buena respuesta de anticuerpos a la vacuna. Los adultos mayores y los inmunocomprometidos tienen una respuesta de anticuerpos menor y variable. Los lactantes y pre-escolares también requieren de dos dosis para lograr un nivel de anticuerpos séricos que asegure seroprotección.

En sujetos inmunodeprimidos la respuesta a la vacuna suele ser sub-óptima. En pacientes en quimioterapia por enfermedades neoplásicas la mejor respuesta se logra administrando la vacuna inactivada al menos 3 semanas después de discontinuada la quimioterapia y con un recuento de linfocitos y granulocitos mayor a $1.000/\text{mm}^3$.

9) Eficacia de la vacuna influenza

Depende de diversos factores, como son la edad y condición inmunológica del hospedero y de la concordancia de la cepa vacunal administrada y la cepa circulante. Cuando existe buena concordancia, entre las cepas de la vacuna y las circulantes, la eficacia clínica en menores de 65 años oscila entre 70 y 90%; sin embargo, si no existe esta concordancia, la eficacia puede variar entre 30 y 60%. Un metanálisis mostró una eficacia de 74% (95% IC 57-84) para prevenir influenza confirmada por cultivo y una tendencia a mejor eficacia a mayor edad (sin considerar ancianos). En ancianos, si bien la eficacia para proteger de la infección no es muy elevada, la vacuna sí ha demostrado reducir en forma significativa la hospitalización por causa respiratoria alrededor de un 30-40% y la mortalidad entre un 30 y 50%. En el grupo de mayores de 65 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica



y en ancianos institucionalizados, estos efectos son aún mayores, con reducción de las hospitalizaciones de alrededor de un 45-50% y de muertes en 60-70%.

Los estudios en niños han mostrado un riesgo de enfermedad por influenza de: OR 2.4 (IC 95% 1.4-4.3) en niños no vacunados. En niños de 2 a 8 años de edad, que recibieron dos dosis de vacuna durante dos estaciones de influenza, se observó una eficacia vacunal (EV) contra H3N2 y B del 55% al 88%, *versus* 33% a 44% en niños que no recibieron dos dosis de vacuna.

Estudios aleatorizados controlados en niños han mostrado una eficacia de la vacuna viva atenuada aproximadamente un 30-50% mayor que la de la vacuna inactivada; sin embargo, esto ha sido observado en un limitado número de estaciones de influenza, por lo que se requiere mayor información para poder confirmar esta observación.

En el hemisferio norte la eficacia protectora de la vacuna durante esta temporada fue del 40%.

BIBLIOGRAFÍA

Blyth Ch C, Jacoby P, Effler VP, Kelly H, Smith DW et al. Influenza vaccine effectiveness and uptake in children at risk of severe disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(3):309315.

Breteler JK, Tam JS, Johannes MJ, Ket CF, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2013; 31: 5168-5177.

Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations: Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2013. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-interim-recommendations.htm>

Chen Y, Liang W, Yang S, Wu N, Gao H, Sheng J, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterization of viral genome. *The Lancet* 2013; 381: 1916–1925

Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36–44.

Prutsky GJ, Domecq JP, Tarig E, Larry PJ, Hassan MM. Assessing the Evidence: Live Attenuated Influenza Vaccine in Children Younger than 2 Years. A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(4):e106-e115.

Mazumdar, J., et al. "Burden of respiratory tract infections among paediatric in and out-patient units during 2010-11." *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* 17.6 (2013): 802-08.

Smit MA, Wang HA, Kim E, Barragan N, Aldrovani GM, El Amin AN, Mascola L and Pannaraj PS. Influenza vaccine is protective against laboratory-confirmed influenza in obese children *Pediatr Infect Dis* 2016;3:440-445.



Thompson MG, Clipard J, Pertrie JG, Jackson LM, McLean HQ et al. Influenza vaccine effectiveness for fully and partially vaccinated children 6 months to 8 years old during 2011-2012 and 2012-2013 *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(3):299-308.

Wong SS, Webby RJ. Traditional and New Influenza Vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 476–492.

Smit MA., Waqng LH, Kim E. et al Influenza vaccine is protective against laboratory-confirmed influenza in obese children. *Ped Inf Dis J* 2016;35(4)440-445.

World Health Organization, May 2018. Epidemiological Influenza updates. Available in: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance

World Health Organization, May 2018. Virological surveillance updates. Available in: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport

World Health Organization, May 2018. Virological surveillance updates archives. Available in: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/

Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017;6736(17):1-12. doi:10.1016/S0140-6736(17)30129-0.