

## CAPÍTULO I

### GENERALIDADES DE LA INFLUENZA

**MÉXICO**

Comité Nacional  
para la Seguridad en Salud



## I. ANTECEDENTES

Los historiadores de la medicina afirman que la gripe ya era conocida en la antigüedad. Existe la posibilidad de que la epidemia descrita por Hipócrates en el año 412 a.C. fuera de gripe. Otra pestilencia de perfiles similares fue la que afectó al ejército griego en el sitio de Siracusa, en el año 395 a.C. El primer registro de una gran pandemia de gripe se refiere a la que ocurrió en Europa en el año de 1170 d.C., a la que siguieron por lo menos 47 epidemias importantes en el viejo continente.

El primer brote indiscutible ocurrió en Europa en 1510 y fue descrito por Willis y Sydenham. Entre las grandes pandemias del pasado destaca la de 1580 por su amplia difusión y gran virulencia. Se originó en Asia y desde allí se extendió a Europa. Según los cronistas fue bastante grave en España, donde diezmó la población de Madrid y en 10 días infectó a 20 mil personas en Barcelona. La epidemia casi "da al traste" con la conquista de Portugal; Felipe II enfermó gravemente y su mujer, Ana de Austria murió. En 1781 ocurrió otra epidemia no muy virulenta que se cebó en los adultos jóvenes.

Este hecho volvería a ser observado en la epidemia de 1918. En el siglo XIX hubo dos olas epidémicas, en 1847 y en 1892. En esta última la morbilidad alcanzó entre 40 y 70% de la población. Parece ser que, a partir de esta pandemia, la gripe se tornó endémica en gran parte del mundo.

En los años posteriores a la pandemia de 1918, se han alternado brotes epidémicos de poca importancia con otros que afectaron a zonas más extensas del mundo. En 1957 apareció un nuevo virus gripal en la provincia china de Kwichow que originó la llamada "gripe asiática", la pandemia más extensa de que se tenga registro en la historia de la humanidad. Hubo tres olas epidémicas: la primera en la primavera-verano de 1957 con una incidencia relativamente baja, la segunda en los primeros meses de 1958 y la tercera en el invierno de 1958– 1959.

La última pandemia que recorrió el mundo comenzó en Hong Kong en 1968 y su difusión fue más lenta e irregular que la de las anteriores. En la actualidad, las poblaciones padecen un brote epidémico cada dos o tres años, pero la gripe es endémica en Occidente desde el siglo XIX, como ya hemos dicho, y es una de las causas principales de muerte por enfermedad infecciosa.

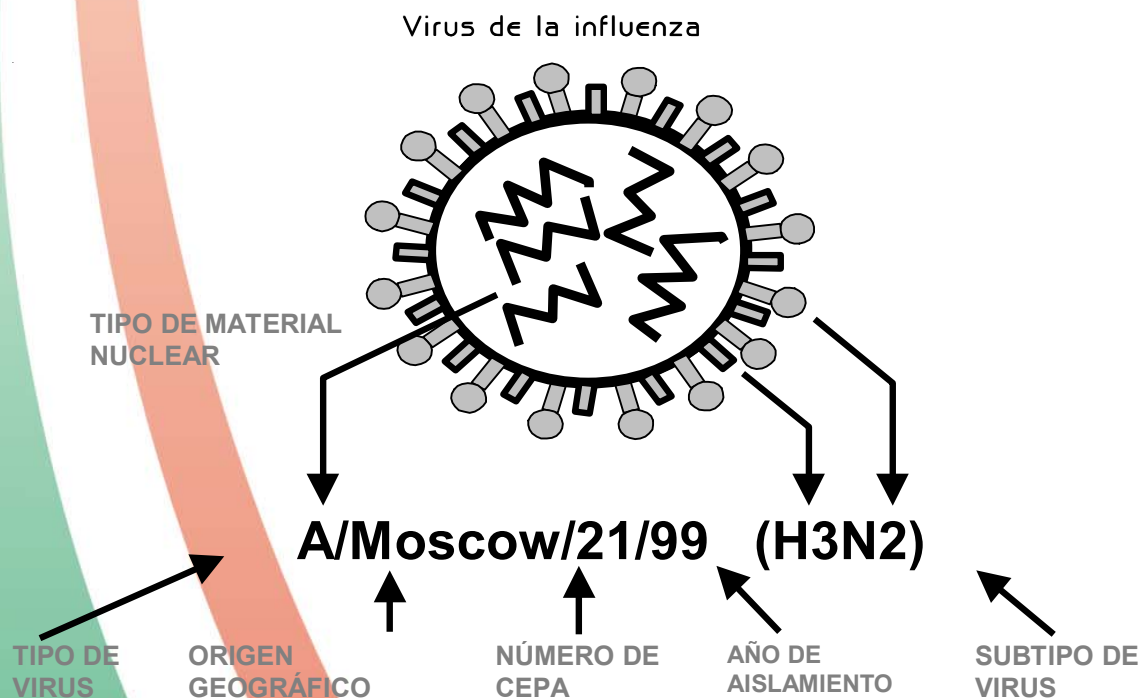
La llamada influenza Asiática que circuló en la pandemia de 1957 fue causada por un virus H2N2, que sustituyó repentinamente al virus H1N1 que circuló en la población humana anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, la llamada influenza de Hong-Kong, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que circuló entre 1957 y 1968. Técnicas seroarqueológicas – probando los anticuerpos de gente que vivió durante estas epidemias– han demostrado que la cepa de 1890 fue un virus H2N8, la cepa de 1900 fue H3N8, y la cepa de 1918 fue un virus H1N1, el cual apareció de nuevo en 1977 y está aún en circulación junto con la cepa H3N2.

## II. AGENTE

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, compuesta por cuatro géneros: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* y *Thogotovirus*. La gripe humana es causada fundamentalmente por los virus de la gripe A y B, y se han descrito casos esporádicos por el virus de la gripe C.

Las tres especies virales -VIA, VIB y VIC- son patógenas para el hombre. El VIA infecta, además del hombre, a cerdos, caballos, mamíferos marinos, aves de corral, y muchas especies de aves silvestres. El VIB sólo infecta al hombre y el VIC, además del hombre, en algunas ocasiones se ha aislado en cerdos.

Morfológicamente los virus influenza son esféricos, pleomórficos, con un tamaño de 80 a 120 nm de diámetro. Contienen una envoltura lipídica en la que se insertan glicoproteínas denominadas hemaglutininas (HA), neuraminidasas (NA), y una proteína de membrana (M2). Al interior de la envoltura se ubica la proteína matriz (M1) que está asociada con otra proteína estructural (NS2). El centro del virión está ocupado por la ribonucleoproteína, que está conformada por el genoma viral, proteínas de la nucleocápside (NP) y tres proteínas con actividad de polimerasa (PA, PB1 y PB2).



La glicoproteína HA es una estructura importante de destacar debido a que en los VIA cumple un rol fundamental en el inicio del proceso de multiplicación del virus y en ella radica, en gran parte, la especificidad de infección, de especie y de tejido; la secuencia de aminoácidos de regiones de su estructura está asociada con la virulencia de la cepa viral; y es el principal antígeno neutralizable del virus. Las epidemias de influenza están asociadas con cambios en esta estructura antigénica.

El genoma viral está constituido por 8 segmentos de ARN de una sola hebra de sentido negativo. Cada segmento contiene la información para cada una de las proteínas mencionadas, a excepción del segmento 7 que codifica para M1 y M2 y el segmento 8, para NS1 y NS2.

Las mayores diferencias que distinguen a los tres virus influenza, además de la especificidad de infección en las distintas especies de animales, están dadas por:

- las diferencias antigénicas entre las proteínas NP y M.
- el grado de variabilidad antigénica en sus glicoproteínas de superficie – el VIA presenta una alta variabilidad en la HA y en la NA.
- el número de segmentos del ARN (el VIC sólo contiene 7 segmentos).
- la presencia de glicoproteínas de superficie (el VIC carece de NA).

La HA, una vez activada enzimáticamente por proteasas del tracto respiratorio, es la responsable de la unión del virus a sus receptores celulares de ácido siálico y de la fusión de la envoltura viral con la membrana citoplasmática de la célula diana, procesos que determinarán la penetración de la nucleocápside en el interior celular. La NA participa, gracias a su actividad sialidasa, en la liberación de las nuevas partículas virales de la célula diana, al impedir su agregación en la superficie celular, además de facilitar la difusión de los viriones a través de la mucina del epitelio respiratorio.

La HA induce la producción de anticuerpos que neutralizan la infectividad viral, al impedir su unión a los receptores celulares, que es de gran importancia en la inmunidad protectora frente a la gripe. Si bien los anticuerpos frente a la NA no neutralizan la infectividad del virus, éstos poseen un importante papel en la reducción de la difusión viral en el epitelio respiratorio. Los virus de la gripe A y B son antigénicamente diferentes y no presentan inmunidad cruzada.

El virus de la gripe A se clasifica en subtipos basándose en los antígenos de la HA y la NA. Se han descrito un total de 15 HA y 9 NA para el virus de la gripe A en su reservorio natural aviar. Únicamente tres HA (H1, H2 y H3) y tres NA (N1, N2 y N8) se han asociado con infección establecida en el hombre, causada por cinco subtipos de virus gripal A: H3N8, H1N1, H2N2, H3N2 y H1N2. A pesar de una extensa vigilancia del virus de la gripe en el hombre y los animales, tan sólo se ha descrito una nueva HA en los últimos 11 años, indicando que el número de HA y NA en la naturaleza es limitado. La denominación de los virus gripales incluye el tipo y el subtipo antigénico (para el virus de la gripe A) y el lugar, el número y el año de su aislamiento. Así, la cepa A/New Caledonia/20/99 (H1N1) significa que es un virus de tipo A, subtipo H1N1, aislado en Nueva Caledonia en 1999 y que corresponde a la cepa número 20 aislada en el citado año. Además, en los virus de origen animal se especifica el huésped (A/chicken/Hongkong/156/97[H5N1]).

Las pandemias y los brotes epidémicos anuales de gripe se producen como consecuencia de la variación de los antígenos de la HA y posiblemente también de la NA. La gripe pandémica es la consecuencia de variaciones mayores o sustituciones antigénicas (*antigenic shift*), que implican la aparición de un nuevo subtipo de virus de la gripe A con una HA y, en ocasiones, una NA diferentes del virus difundido hasta entonces en la población, frente al que ésta carece totalmente de experiencia inmunológica. Las variaciones mayores se producen por un fenómeno de reasortamiento (reagrupamiento genético, *genetic reassortment*) entre

cepas humanas y animales, facilitado por la existencia de un ácido nucleico segmentado, en aquellas situaciones en que una misma célula sea infectada por dos subtipos diferentes del virus de la gripe A. No se han descrito fenómenos de reagrupamiento genético entre los virus de la gripe A y B.

Los brotes epidémicos anuales son producidos por virus del mismo subtipo que presentan variaciones menores (*antigenic drift*), caracterizadas por la acumulación de cambios de aminoácidos, fundamentalmente en la HA, que dificultarán la unión a los anticuerpos y, en consecuencia, reducirán la inmunidad a la infección por las nuevas variantes antigénicas. Éstas, que se seleccionarán lentamente a través de numerosos pases en personas inmunizadas, son las responsables de las modificaciones anuales de la vacuna.

El virus de la gripe B presenta variaciones menores con menor frecuencia y éstas no se han demostrado para el tipo C. Los virus de la gripe A y B circulan conjuntamente entre la población, y en una temporada de gripe determinada puede predominar cualquiera de ellos. En los últimos años, el virus de la gripe B ha tendido a predominar aproximadamente cada 2-3 años.

Así, la principal característica de los virus de la gripe es su variabilidad antigénica, que les permitirá evadir la respuesta inmunitaria y ser causa de brotes epidémicos anuales y, con menor frecuencia, de pandemias de gripe. El reconocimiento de la variabilidad antigénica viral, tras el aislamiento del primer virus de la gripe humana en 1933, llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) al establecimiento de una red internacional de laboratorios para la vigilancia epidemiológica de los virus de la gripe con dos grandes objetivos: a) la detección temprana y la caracterización de los nuevos subtipos del virus de la gripe A con potencial para causar pandemias, como en los recientes casos de gripe por H5N1 y H9N2 en Hong Kong y b) la identificación de variantes antigénicas nuevas entre los virus de la gripe A y B en circulación, para la producción anual de la vacuna frente a la gripe. La OMS ha publicado recomendaciones para la composición de las vacunas de la gripe desde 1973. A partir de 1998, realiza dos recomendaciones anuales en febrero y septiembre para las vacunas que se van a utilizar durante los meses de invierno en los hemisferios norte y sur, respectivamente.

### III. TRANSMISIÓN

Los virus Influenza A pueden ser transmitidos a otros animales de la misma especie o cruzar barreras de especie y este factor es independiente de la virulencia de cada cepa en particular. En general los virus influenza se adaptan a una especie transmitiéndose con mayor frecuencia dentro de la especie. La frecuencia de transmisión entre especies es baja y ocurre mayormente entre especies más estrechamente relacionadas como pollo y pavo, pero también puede ocurrir cruzando diferentes órdenes dentro de la misma clase como de pato silvestre (orden Anseriformes) a pavos (orden Galliformes) o de cerdos a humanos. La transmisión entre huéspedes pertenecientes a clases diferentes es menos frecuente aún, y sólo se tienen antecedentes de transmisión esporádica entre patos silvestres - cerdos y entre pollos - hombre. Una excepción lo constituye el antecedente de la facilidad y frecuencia de transmisión de un virus de cerdo a pavos.



Los virus de la influenza se diseminan de persona a persona principalmente a través del aerosol de las secreciones del tracto respiratorio y por contacto indirecto o directo con fomites y superficies contaminadas. Los adultos son infectantes un día antes del inicio de la sintomatología y cinco días después de la recuperación clínica, los niños pueden excretar el virus hasta seis días antes del desarrollo de enfermedad.

El principal reservorio lo constituyen las aves acuáticas, ya que de ellas se ha aislado VIA con las 15 HA y 9 NA en un gran número de combinaciones. En patos silvestres, el virus se multiplica preferentemente en las células que cubren el tracto intestinal sin causar daño aparente y son excretados en altas concentraciones en las heces, aislándose el virus directamente desde las heces frescas, como de las aguas contaminadas.

La severidad de la enfermedad de la influenza depende de la experiencia previa inmunológica con virus variantes relacionados antigénicamente. En general, solo alrededor del 50% de personas infectadas demostrarán los síntomas clínicos de la influenza.

#### IV. CUADRO CLÍNICO

La influenza no complicada se caracteriza por la aparición abrupta de signos y síntomas generales y respiratorios (ejemplo: fiebre, la cual es usualmente acompañada de postración; mialgia, afectando principalmente los músculos de la espalda; cefalea, malestar general grave; tos no productiva, se cree que ésta es resultado de la destrucción del epitelio traqueal, odinofagia y rinitis). Síntomas adicionales pueden incluir rinorrea, ardor subesternal y síntomas oculares (dolor ocular y fotosensibilidad).

La sintomatología desaparece después de varios días para la mayoría de las personas, aunque la tos y el malestar general puedan persistir durante más de 2 semanas. En algunas personas, la enfermedad puede exacerbar trastornos médicos subyacentes (por ejemplo, enfermedad pulmonar o cardíaca), o conducir a la neumonía bacteriana secundaria o neumonía viral por influenza.

Los hallazgos del examen físico son a menudo mínimos en los casos de influenza no complicada, como eritema faríngeo y adenopatías cervicales pequeñas. En el examen pulmonar no se encuentra signología específica y solo en algunos casos puede haber crépitos. Los pacientes en general mejoran en un plazo de 2 a 5 días, pero en los ancianos, la debilidad y astenia pueden mantenerse por varias semanas.

El diagnóstico clínico en niños es más difícil porque las manifestaciones asociadas son comunes a varios virus respiratorios como virus respiratorio sincicial (VRS) y parainfluenza (PI). Los síntomas presentes son fiebre, tos, congestión nasal y se puede acompañar de irritabilidad, disminución del apetito, vómitos, diarrea, dolor abdominal, letargia, dificultad respiratoria y apnea en los menores de 3 meses. En lactantes menores se puede manifestar solo con fiebre, la que se ha asociado a convulsiones.

El diagnóstico de influenza usualmente es sospechado basándose en las características clínicas encontradas, particularmente si la influenza ha sido reportada en la comunidad.

## V. DIAGNÓSTICO

El virus puede ser aislado en frotis nasofaríngeos y de tráquea obtenidos dentro de los 3 días posteriores al inicio de la enfermedad. El cultivo es realizado por la inoculación del saco amniótico de embriones de pollo o cultivos en ciertas células que soportan la replicación viral. Un mínimo de 48 horas son requeridas para demostrar el virus, y 1 o 2 días adicionales para identificar el tipo de virus. Como resultado el cultivo es útil para definir la etiología de las epidemias locales, pero no los casos individuales.

La confirmación serológica de la influenza requiere la demostración de un aumento significativo de IgG. La muestra en la fase aguda debe ser tomada en menos de 5 días del inicio de los síntomas y la muestra en la fase convaleciente debe ser tomada de 10-21 días (preferentemente 21 días).

La fijación del complemento (CF) y la inhibición de la hemaglutinina (HI) son los exámenes serológicos más comúnmente usados. El examen clave es HI, el cuál depende de la habilidad del virus para aglutinar los eritrocitos de humano o de pollo y la inhibición de este proceso por el anticuerpo específico. El diagnóstico requiere al menos de 4 aumentos en los títulos anticuerpos.

Recientemente, el examen de diagnóstico rápido para el antígeno de influenza A, se encuentra disponible y permite valorar en la clínica la necesidad del uso de antivirales en pacientes infectados por influenza A en forma más rápida.

## VI. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para Influenza ya que es un padecimiento viral, regularmente se suministran medicamentos sintomáticos. En caso de pandemia se establecerán lineamientos para el uso de antivirales, los cuales se mencionaran más adelante.

## VII. COMPLICACIONES

La complicación más frecuente de influenza es la neumonía, más comúnmente la neumonía bacteriana secundaria (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Staphylococcus aureus*). La neumonía viral primaria es una complicación poco común con elevada de mortalidad. El síndrome de Reye es una complicación que ocurre casi exclusivamente en niños, primordialmente en asociación con influenza B (o varicela Zoster) y se presenta con vómitos severos y confusión que podría progresar a coma, o surgir edema cerebral (hinchazón en el cerebro).

Otras complicaciones incluyen miocarditis (inflamación del corazón) y empeoramiento de la bronquitis crónica y otras enfermedades crónicas pulmonares. La muerte es reportada en 0.5-1 por cada mil casos. La mayoría de las muertes ocurren en personas mayores a los 65 años de edad.



A lo largo de la historia las pandemias de gripe han tomado al planeta por sorpresa, sin que los servicios de salud tuvieran apenas tiempo para prepararse para afrontar el aumento súbito de casos y defunciones que se producen en esas circunstancias y que tan perturbador resulta. Los virus causantes de las pandemias de 1957 y 1968 se pudieron combatir con vacunas - la intervención más importante para reducir la morbilidad y la mortalidad -, pero éstas llegaron demasiado tarde para tener efecto alguno. Como resultado de ello, las tres pandemias del siglo pasado provocaron profundos trastornos sociales y económicos, además de la pérdida de numerosas vidas.

La situación actual es considerablemente distinta, y ello por varias razones. En primer lugar, el mundo está sobre aviso. Durante más de un año hemos visto cómo cobraban forma las condiciones favorables a una nueva pandemia en algunas zonas de Asia. La alarma sobre la inminencia de la pandemia se debe tanto a los cambios que ha experimentado la epidemiología de la enfermedad en el ser humano y en los animales, como al mayor alcance geográfico del virus, que acarrea un mayor riesgo de exposición del ser humano. Aunque no es posible prever ni el momento ni la gravedad de la próxima pandemia, el dato de que el virus es ya endémico en algunas poblaciones de aves significa que el actual nivel de riesgo no podrá reducirse fácilmente.