

Vacuna antiinfluenza tetravalente de virus fraccionados tipos A y B



Protege a sus pacientes a partir de los seis meses de edad

Cepas inactivadas A/H1N1 + A/H3N2 + B Yamagata + B Victoria

Cepa análoga a: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2); B/Brisbane/60/2008; B/Phuket/3073/2013

SANOPI PASTEUR 

Infecciones respiratorias virales – del resfrío a la influenza –



Profesor Dr. Jorge Facal

Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.
Profesor Director de Clínica Médica "1".
Facultad de Medicina. Universidad de la República.
Montevideo, Uruguay.

Resumen. Las infecciones respiratorias virales son las enfermedades agudas que con más frecuencia motivan la consulta del paciente ambulatorio. Abarcan una amplia variedad de enfermedades que van desde el resfrío común o nasofaringitis viral, hasta la influenza.

El presente artículo brinda orientación clínica para diferenciar estos cuadros y realizar un tratamiento adecuado y oportuno, evitando estudios innecesarios y prescripción inadecuada de antimicrobianos.

Abstract. Viral respiratory infections are the most common acute illness evaluated in the outpatient setting. They cover a wide variety of diseases ranging from the common cold or viral nasopharyngitis to influenza.

This article tries to provide clinical guidance to differentiate between these diseases and to perform appropriate and timely treatment, avoiding unnecessary studies and inadequate prescription of antimicrobials.

Palabras clave: resfrío común, gripe, vacuna antigripal.
Key words: common cold, influenza, influenza vaccine.

Resfrío

El resfrío común es un síndrome benigno autolimitado, que engloba un grupo de enfermedades causadas por distintos tipos de virus.

Se han asociado más de 200 subtipos de virus con el resfrío. Los agentes etiológicos más frecuentes son *rinovirus*, siendo responsables de 30 a 50% de los resfríos. Los *coronavirus* causan entre 10 y 15%, mientras que los virus con variación estacional conocida, como *influenza y parainfluenza*, que típicamente causan más síntomas sistémicos que otros virus, también pueden ocasionar resfrío común. Los *adenovirus* determinan con mayor frecuencia cuadros con faringitis y fiebre y no tanto resfrío. Los *enterovirus* (*echo* y *coxsackie*) producen cuadros asintomáticos o una enfermedad febril indiferenciada⁽¹⁾.

Las características clínicas de presentación no permiten determinar el virus patógeno, ya que todos los virus señalados pueden producir síntomas similares.

La mayoría de los virus respiratorios son capaces de reinfectar a un individuo cuando este es nuevamente expuesto, pero las infecciones subsiguientes por el mismo o virus similares, suelen ser más leves y de menor duración^(2,3).

La transmisión viral se produce por 3 mecanismos⁽⁴⁾:

- contacto con las manos (*directamente o indirectamente a través de una superficie ambiental contaminada*),
- partículas pequeñas que se vehiculizan al aire al estornudar o toser,
- partículas grandes contenidas en gotas que requieren el contacto cercano con una persona infectada.

El pico de contagiosidad o transmisión ocurre en el segundo o tercer día de la enfermedad, coincidiendo también con el momento más sintomático, pero pueden persistir niveles bajos de contagio viral hasta 2 semanas^(5,6).

Las enfermedades crónicas subyacentes, inmunodeficiencias congénitas, desnutrición y tabaquismo constituyen factores de riesgo que incrementan la severidad de la infección respiratoria viral.

Características clínicas

El período de incubación para la mayoría de los agentes es de 24 a 72 horas⁽⁷⁾. Los síntomas son variables, pero los más frecuentes son secreciones nasales y congestión con obstrucción nasal⁽⁴⁾. Los cuadros virales se caracterizan por secreciones nasales inicialmente serosas y abundantes, pero que van adquiriendo típicamente características mucosas, mucopurulentas o incluso purulentas con el transcurso de los días.

E-mail: jfacal@hotmail.com

No es posible diferenciar entre resfriado y sinusitis bacteriana por la sola presencia de secreciones purulentas.

Otros síntomas comunes son odinofagia, tos y decaimiento. No es frecuente la presencia de fiebre en los adultos con resfriado, pero sí puede ocurrir en niños. También pueden asociar mal aliento (*halitosis*) y conjuntivitis.

Cuando la tos forma parte del cuadro suele persistir más tiempo que los síntomas nasales y faríngeos.

La **duración** del resfriado en el sujeto sano es de 3 a 10 días^(2,7), aunque los síntomas pueden durar hasta 2 semanas en 25% de los casos, en particular en los fumadores⁽⁴⁾.

Las infecciones virales pueden predisponer a un individuo susceptible a presentar una infección concomitante o secuencial por un agente bacteriano. Los agentes bacterianos más frecuentes con *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* y *Streptococcus pyogenes*⁽⁸⁾.

Hasta 40% de las **crisis asmáticas** en los adultos están vinculadas o desencadenadas por infecciones respiratorias altas virales, siendo las más frecuentes los resfriados causados por rinovirus^(9,10).

La tos postinfecciosa es aquella que persiste 3 a 8 semanas luego del comienzo de la infección respiratoria alta en ausencia de otras causas claramente identificables.

Los rinovirus inducen cambios en la reactividad de la vía aérea que pueden persistir hasta 4 semanas y explicarían porque algunos individuos desarrollan tos persistente luego de infecciones respiratorias altas virales⁽¹¹⁾. El goteo o corrimiento nasal posterior de las secreciones hacia la faringe sería otro de los mecanismos implicados.

El diagnóstico de resfriado común es clínico, basado en los síntomas y/o signos encontrados. En el examen físico se suele encontrar congestión conjuntival, inflamación y edema de la mucosa nasal y eritema faríngeo.

El diagnóstico diferencial se plantea con mayor frecuencia con cuadros alérgicos, influenza e infecciones respiratorias altas bacterianas. Se diferencia de la rinitis simple (*alérgica*) por la presencia de odinofagia y tos, de la amigdalitis bacteriana por la presencia de secreciones nasales abundantes y congestión nasal. La sinusitis aguda bacteriana suele producir dolor facial junto con secreciones nasales purulentas y fiebre. Los pacientes con gripe o influenza presentan predominio de síntomas sistémicos con fiebre elevada, cefaleas y artromialgias.

No están indicados en el resfriado común estudios radiológicos ni cultivos virales o bacterianos, así como tampoco otros estudios de laboratorio.

La mayoría de estas infecciones son autodiagnosticadas y tratadas en domicilio. El manejo de estas infecciones en adultos inmunocompetentes se basa en el tratamiento sintomático⁽¹²⁾.

Los síntomas nasales mejoran con el uso de vaporizador, hidratación adecuada y soluciones salinas (*gotas nasales*)⁽¹³⁾.

Las medidas para aliviar la tos incluyen evitar los estímulos irritativos (*frío, aire seco, polución*) y adoptar la posición sentado o semisentado que disminuye la tos relacionada con las secreciones faríngeas.

Los descongestivos orales pueden suministrar alivio sintomático en pacientes con rinorrea persistente o estornudos, pero se debe tener en cuenta los múltiples efectos adversos como ansiedad, insomnio, taquicardia, aumento de la presión arterial, temblor y retención urinaria. Por estas razones, su uso debe ser cuidadoso en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertrofia prostática, glaucoma, hipertiroidismo, mujeres embarazadas o en lactancia.

El uso aislado de antihistamínicos en estos pacientes brinda mínimo beneficio y se asocia frecuentemente con efectos secundarios indeseables. Sin embargo, la combinación de *antihistamínicos* y *descongestivos* puede ser más efectiva que cualquiera de ellos en forma aislada⁽¹⁴⁾.

La tos asociada con el resfriado puede ser tratada con un *antihistamínico de primera generación combinado con un descongestivo*. Los antihistamínicos de nueva generación son inefectivos en el manejo de la tos⁽¹²⁾.

El *ipratropio* inhalado puede ser útil en la tos posinfecciosa en adultos. Los corticosteroides inhalatorios se pueden considerar cuando fracasa el ipratropio. Cuando la tos persiste se puede intentar un tratamiento corto con corticoides orales, luego de haber descartado otras causas probables como sinusitis aguda, asma y enfermedad por reflujo gastroesofágico⁽¹²⁾.

En casos más severos se puede intentar suprimir la tos con dextrometorfano⁽¹⁴⁾.

Para el alivio de la fiebre, odinofagia y artromialgias se pueden prescribir anti-termo-analgésicos. Respecto a los beneficios de la suplementación con altas dosis orales de vitamina C, los estudios son inconsistentes⁽¹⁵⁾.

La educación de los pacientes y familiares de las posibles consecuencias del uso inadecuado de antibióticos, tanto a nivel individual como comunitario, resulta muy importante. Muchos pacientes tienen conceptos erróneos acerca de la duración y severidad de los síntomas y sobre los beneficios y riesgos del tratamiento antibiótico. Algunos consideran que el uso de antibióticos evitará la aparición de complicaciones y les permitirá una recuperación más rápida, pero se ha demostrado que la satisfacción de los pacientes se asocia más con la calidad de la interacción médico-paciente y no tanto con la prescripción de antibióticos (*ver tabla 1*).

Gripe o influenza

La **gripe** es una enfermedad respiratoria aguda causada por virus influenza A o B, que se presenta en brotes y epidemias a nivel mundial, especialmente durante el invierno.

Síntomas de alergia, resfriado común y gripe			
Síntoma	Alergia	Resfriado común	Gripe
Prurito ocular, lagrimeo	Frecuente	Raro, puede ocurrir conjuntivitis con adenovirus	Dolor retro-ocular, a veces conjuntivitis
Rinorrea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Congestión nasal	Frecuente	Frecuente	A veces
Estornudos	Muy frecuente	Muy frecuente	A veces
Odinofagia	A veces (goteo postnasal) picazón	Muy frecuente	A veces
Tos	A veces	Frecuente, leve a moderada, seca	Frecuente, tos seca, puede ser severa
Cefalea	A veces, dolor facial	Raro	Frecuente
Fiebre	Nunca	Raro en adultos, posible en niños	Muy común, duración 3-4 días, puede asociar chuchos
Decaimiento	A veces	A veces	Muy común
Fatiga, debilidad	A veces	A veces	Muy común, puede durar semanas, al inicio cansancio intenso
Mialgias	Nunca	Leve	Muy común, frecuentemente severo
Duración	Semanas	3-14 días	7 días, seguido por días adicionales de tos y fatiga

Tabla 1

Es una de las enfermedades infecciosas más comunes y con mayor contagiosidad. Se estima que cada año hasta 26% de las personas entre 18 y 64 años pueden contraer influenza⁽¹⁶⁾.

Su diagnóstico es clínico y se plantea ante una persona con una **enfermedad aguda con fiebre mayor a 38,5°C axilar, síntomas y signos de compromiso del tracto respiratorio superior y/o inferior, junto con elementos de compromiso sistémico como cefalea, mialgias y debilidad**. La presentación clínica de la infección por virus influenza es variable y los pacientes que han recibido vacuna antigripal pueden tener síntomas más leves.

Las secreciones respiratorias de las personas infectadas contienen grandes cantidades de virus. Se puede afectar cualquier grupo de edad, pero existen algunos colectivos que tienen mayor riesgo de enfermedad grave o de complicaciones. La gripe estacional tiene fácil propagación y se transmite rápidamente en entornos relativamente cerrados como las escuelas y las residencias de ancianos.

Las personas infectadas transmiten al toser o estornudar gotas (*partículas mayores de 5 micrones*) y otros aerosoles⁽¹⁶⁾. La adquisición a través de partículas mayores requiere el contacto cercano con el individuo infectado, ya que las mismas no permanecen suspendidas en el aire y solo se desplazan cortas distancias (*hasta 1 metro*), mientras que los aerosoles pueden desplazarse distancias mayores.

El período de incubación es de 2 días, pero oscila entre 1 a 4 días^(16,17). El paciente puede no tener noción de exposición o contacto con la enfermedad debido a la transmisión por aerosoles y a la posibilidad (*aunque menos*

probable) de transmisión por personas asintomáticas o a través del contacto con superficies contaminadas.

La diseminación viral ocurre desde 24 a 48 horas antes del comienzo de la enfermedad pero generalmente a tasas más bajas que durante el período sintomático^(16,18,19). El pico de diseminación viral se produce en el segundo día de la enfermedad y luego declina rápidamente. El promedio del período de diseminación es entre 4 a 8 días, pero el riesgo de contagio puede persistir hasta 10 días o más. La diseminación viral es más prolongada en niños, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas y sujetos inmunocomprometidos⁽²⁰⁻²³⁾.

La magnitud de la diseminación o contagiosidad parece correlacionarse con la presencia de síntomas y la severidad de la enfermedad.

Presentación clínica

El comienzo de la enfermedad suele ser brusco, en el curso de un día pero también en ocasiones, puede progresar más lentamente en el curso de varios días. Los síntomas y signos típicos incluyen: **fiebre, tos, odinofagia, secreciones nasales, congestión conjuntival, mialgias, cefalea e intensa debilidad y fatiga** (*aunque no necesariamente están todos presentes*)⁽²⁴⁾.

Sin embargo, las infecciones por virus influenza también tienen un amplio espectro de otras presentaciones que pueden ir desde enfermedades respiratorias no febriles similares al resfriado común hasta cuadros en que predominan los síntomas y signos sistémicos pero con muy poca o nula indicación clínica de compromiso respiratorio. Los pacientes ancianos son particularmente proclives a tener signo-sintomatología más sutil y con mayor frecuencia no presentan fiebre, con predominio

de otros síntomas generales como anorexia, cansancio, debilidad y mareos.

La fiebre habitualmente varía de 37,8 a 40°C, pero puede incluso ser más elevada (*especialmente en niños*). Los adultos no suelen presentar manifestaciones gastrointestinales como vómitos y diarrea, que si pueden ocurrir en 10 a 20% de los casos en niños⁽¹⁶⁾.

En la mayoría de los casos de influenza no complicada, los signos físicos son escasos. El aspecto general es variable, con algunos individuos que impresionan muy enfermos, con marcada debilidad y hallazgos respiratorios y otros con mínimas manifestaciones clínicas. En el examen físico puede encontrarse además de fiebre, taquicardia, faringitis, congestión ocular, piel tibia a caliente y hallazgos respiratorios con tos seca y campos pulmonares sin estertores, hasta otros casos, con roncus o sibilancias. Las secreciones nasales, en la mayoría de los casos, son escasas.

El diagnóstico es de **presunción clínica**, por lo que son necesarios estudios de laboratorio. El hemograma muestra recuentos leucocitarios normales, pero pueden elevarse tardíamente en el curso de la enfermedad. El hallazgo de leucocitosis superior a 15.000/mm³ sugiere *sobreinfección bacteriana*. Tampoco se requieren estudios radiológicos, a no ser que existan signos físicos de consolidación parenquimatosa pulmonar o insuficiencia respiratoria.

Si bien la mayoría de los casos de influenza se diagnostican por la clínica, en particular en época de gripe estacional, también otros virus respiratorios como *rinovirus*, *virus sincitial respiratorio*, *parainfluenza*, *enterovirus* y *adenovirus* pueden causar síndromes gripales que dificultan el diagnóstico diferencial durante los periodos de baja actividad gripal y fuera de las situaciones de epidemia. Por otra parte, la presentación inicial de casos leves o moderados de infecciones por *chikungunya* (ej. *dengue*) pueden simular también cuadros gripales⁽²⁵⁾.

Para establecer un diagnóstico etiológico definitivo sería necesario obtener muestras respiratorias adecuadas y realizar pruebas de laboratorio específicas. La obtención, almacenamiento y transporte adecuado de las muestras respiratorias constituyen pasos claves para la detección de los virus respiratorios responsables del cuadro. Las muestras se toman de aspirados nasofaríngeos hisopados y lavados nasales, pero también de aspirados o lavados traqueales o lavado bronquioalveolar⁽²⁶⁾.

Las pruebas diagnósticas rápidas consisten en pruebas de detección de antígenos, a través de inmunofluorescencia, técnicas inmunoenzimáticas o inmunocromatográficas. Estas pruebas tienen un alto grado de especificidad (98%) pero solo moderada sensibilidad (62%). La sensibilidad es aún menor en adultos (54% aproximadamente) y más elevada para detectar influenza A (65%) que para influenza B (52%)^(26,27). Si bien los resultados pueden estar disponibles rápidamente, en 30 minutos, no se debe solicitar en forma rutinaria dada su baja sensibilidad. Por otra parte, no permiten la subtipificación del virus de influenza.

Los estudios de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (PCR-RT) y los cultivos virales de secreciones nasofaríngeas constituyen el criterio de referencia para confirmar el diagnóstico de infección viral. Los estudios moleculares brindan resultados dentro de las 24 horas y tienen una sensibilidad para influenza mayor de 90%⁽²⁷⁾. El aislamiento viral por cultivo puede requerir entre 3 y 7 días y no tiene aplicación clínica.

La solicitud de estudios de confirmación diagnóstica (etiología) está indicada en cuadros clínicos graves o en eventos respiratorios que sean inusitados tales como: casos de influenza con progresión clínica atípica, infección respiratoria aguda asociada a enfermedad animal o en viajeros expuestos en zonas de riesgo a virus de influenza emergentes, infección respiratoria aguda grave en profesionales de la salud o conglomerados de casos de influenza fuera de la temporada habitual de circulación.

La vigilancia epidemiológica en Uruguay se realiza en forma sistematizada en centros centinelas con un relevamiento de los virus respiratorios a nivel comunitario y hospitalario por parte del Ministerio de Salud.

La actividad de influenza en la subregión del Cono Sur de América se mantuvo baja hasta la semana 19 (mayo 2018), con predominio de la influenza B y de influenza A (H3N2). Los niveles de influenza y virus sincicial respiratorio continuaron por debajo de los niveles estacionales en toda la sub-región, con predominio de influenza B⁽²⁸⁾.

Los pacientes con influenza no complicada habitualmente mejoran en el curso de 2 a 5 días, aunque la enfermedad puede durar una semana o más. Algunos pacientes tienen síntomas persistentes de debilidad y fatiga, conocidos como *astenia posgripal*, que pueden durar varias semanas⁽¹⁶⁾.

Complicaciones

Algunos grupos presentan mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la infección por el virus influenza. **La influenza complicada es aquella que requiere ingreso hospitalario del paciente o cuando existe compromiso del tracto respiratorio inferior (insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares, etc.), sistema nervioso central y/o descompensación grave de una enfermedad crónica subyacente (ver tabla 2).**

La complicación principal es la **neumonía**, que se presenta en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes.

La **neumonía primaria** por virus influenza ocurre cuando la infección viral compromete directamente los pulmones determinando un cuadro grave. Se debe sospechar frente a un paciente con influenza cuyos síntomas persisten o aumentan en lugar de resolverse con el paso de los días. La aparición de fiebre elevada y disnea orientan a la presencia de esta complicación y en estos casos, se debe realizar la radiografía de tórax. Las manifestaciones más características incluyen opacidades reticulares o retículo nodulares bilaterales, con o sin consolidación parenquimatosa asociada. La tomografía de tórax de alta resolución (*en los excepcionales casos en que sea*

necesario su realización) podría mostrar opacidades peribroncovasculares multifocales o consolidaciones subpleurales y/o opacidades en vidrio delustrado^(16,30).

La neumonía bacteriana secundaria puede ser una complicación evolutiva de la influenza. Se sospecha por la reaparición, luego de una mejoría inicial de los síntomas agudos gripales, de fiebre y síntomas respiratorios con tos con expectoración purulenta. Los microorganismos más frecuentemente aislados son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*⁽¹⁶⁾.

Estos pacientes también pueden presentar **neumonía mixta** con aislamiento de virus y bacterias e infiltrados pulmonares junto con áreas de consolidación en el examen respiratorio o en la radiografía de tórax⁽³¹⁾.

Los pacientes con influenza también pueden presentar otras complicaciones como **miositis** y **rabdomiólisis** (con mayor frecuencia en niños), alteraciones cardíacas (cambios electrocardiográficos, *miocarditis*, *pericarditis* e *infarto de miocardio*) y compromiso del sistema nervioso central (con *encefalopatía*, *encefalitis*, *mielitis transversa*, *meningitis aséptica* y *síndrome de Guillain-Barré*)⁽¹⁶⁾.

Tratamiento

La estrategia más efectiva en la gripe es la **prevención**. **La vacunación rutinaria anual de influenza se recomienda a todas las personas mayores de 6 meses, preferentemente antes del inicio de la actividad de gripe en la comunidad.**

Los pacientes enfermos que no pertenezcan a grupos de riesgo deben permanecer en el domicilio para reducir el riesgo de transmisión y recibir tratamiento sintomático.

Las medidas generales que se recomiendan al paciente ambulatorio son reposo domiciliario en habitación individual, con ambiente idealmente aislado, evitando el contacto con otras personas, higiene de manos, hidratación adecuada y anti-termo-analgésicos. Se debe instruir al paciente y a la familia las indicaciones de consulta médica como son la agravación de síntomas y persistencia de fiebre más de 5 días⁽³²⁾.

Factores de riesgo para gripe complicada^(16,29)

Edad mayor de 65 años
Embarazo (<i>extendiendo hasta 4 semanas después del parto o cesárea</i>)
Inmunosupresión grave (<i>inmunodeficiencia primaria grave, quimioterapia, radioterapia o biológicos en los 6 meses previos, tratamiento con corticoides, infección por VIH con recuento de CD4 < 200/mL</i>)
Diabetes mellitus
Enfermedad crónica subyacente (<i>neurológica, respiratoria, cardíaca, hepática, renal</i>)
Obesidad mórbida (<i>IMC mayor a 40</i>)
Niños menores de 2 años

Tabla 2

El **tratamiento antiviral** se basa en el uso de inhibidores selectivos de la neuraminidasa, que es una glicoproteína presente en la envoltura de la cápside viral. Esta enzima es esencial para la proliferación e infectividad viral⁽³³⁾.

El **oseltamivir** es un único fármaco de este grupo actualmente disponible en Uruguay. Es activo contra cepas de virus influenza A y B. Tiene buena absorción oral y la administración concomitante con alimentos no altera la biodisponibilidad. En casos de enfermedad renal crónica es necesario reducir la dosis (*según clearance de creatinina*).

La severidad y duración de los síntomas en adultos y adolescentes se reducen en promedio 1,5 días y probablemente en niños también. En pacientes ancianos y de alto riesgo también reduce las complicaciones secundarias de la influenza y las tasas de internación por todas las causas. El inicio precoz, antes de las 48 horas del inicio de los síntomas, es la condición principal para lograr estos beneficios^(32,34-37).

Sus principales desventajas son los potenciales eventos adversos (*náuseas, vómitos y cefaleas*) y el costo económico. El uso de oseltamivir no ha demostrado en la población general, sin factores de riesgo, un gran impacto en la salud en relación al costo^(29,34).

Tratamiento antibiótico de las infecciones respiratorias

Cuando está indicado, el tratamiento antibiótico de las infecciones respiratorias requiere ser efectivo y de adecuada duración.

La levofloxacina, moderna fluoroquinolona de 2ª generación, ofrece las ventajas de su alta efectividad y su buena absorción en la administración oral.

Tamiram 750 mg logra muy buenos resultados con una dosis única diaria por V/O en tratamientos de 5 a 7 días en neumonía comunitaria, pacientes con bronquiectasias, infecciones respiratorias altas, sinusitis y exacerbación aguda de EPOC.

Tamiram 750 mg Otro producto de la línea  Eurofarma

Sin embargo, se debe administrar oseltamivir en grupos de riesgo con sospecha o confirmación de influenza o en casos de infección respiratoria aguda grave (IRAG), con enfermedad severa, complicada o progresiva o que requieran hospitalización. El tratamiento debe iniciarse aún antes de tener la confirmación por el laboratorio⁽³⁴⁾. Los estudios observacionales realizados en estos casos muestran el beneficio del tratamiento aún cuando el inicio del mismo hasta el quinto día del comienzo de los síntomas^(36,38).

La dosis de oseltamivir en adultos es 75 mg cada 12 horas por vía oral durante 5 días. Se puede considerar extender la administración en pacientes con inmunodeficiencia grave o con estado crítico, ya que en estos casos se ha visto una replicación viral más prolongada^(34,38).

Vacunación

La vacunación es la forma más eficaz de prevenir la enfermedad. Las vacunas para influenza son seguras y eficaces.

La inmunidad de origen vacunal se atenúa con el tiempo, por lo que se recomienda la vacunación anual. La disminución de anticuerpos es influenciada por varios factores, incluidos los antígenos que se utilizan en la vacuna, la edad de la persona que recibe la vacuna y la presencia de enfermedades co-mórbidas (ciertas afecciones crónicas pueden tener un impacto en la respuesta inmunitaria)^(32,34).

La composición de las vacunas contra la influenza se revisa y actualiza todos los años según corresponda, para que coincida con los virus de la influenza en circulación. En Uruguay, están disponibles las vacunas inyectables con virus inactivados. Existen 2 formas: trivalente y tetravalente.

La OPS/OMS recomienda que las mujeres embarazadas tengan la más alta prioridad en recibir la vacuna contra la influenza, debido a su vulnerabilidad a enfrentar complicaciones por esta enfermedad. Los adultos mayores, niños mayores de 6 meses y menores de 5 años de edad y personas con morbilidad subyacente constituyen otros grupos de riesgo que junto a los trabajadores de la salud deben ser considerados prioritarios para la vacunación^(39,40).

La vacunación contra la influenza no se considera una estrategia de control de brotes, sino una medida preventiva para evitar complicaciones relacionadas a influenza.

Se ha demostrado que con una buena coincidencia entre la vacuna y las cepas en circulación, la vacuna trivalente previene la enfermedad en 70 a 90% en las personas sanas menores de 65 años⁽⁴²⁾.

Las personas a partir de los 65 años generalmente desarrollan menos anticuerpos tras la vacunación que los adultos sanos más jóvenes y por lo tanto, son más susceptibles a la infección por influenza. No obstante, la vacuna anti-influenza en los mayores de 65 años demostró tener una efectividad de 50 a 60% en la prevención de hospitalizaciones, casos de neumonía y otras complicaciones secundarias y 80% en la prevención de muertes en esta población⁽⁴³⁾.

La vacuna actual trivalente contra la influenza estacional incluye tres cepas: una de influenza A (H1N1), una de A (H3N2) y una sola de influenza B.

Desde 1985, circulan a nivel mundial dos linajes de influenza B con características antigénicas distintas, de tipo B/Victoria/02/87 y de tipo B/Yamagata/16/88, en función de la divergencia en el dominio de HA1 del gen vírico de la hemaglutinina⁽⁴⁴⁾.

De acuerdo con los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU. desde 2001-2002 hasta 2010-2011 (excepto la pandemia de 2009-2010) la influenza B causó en promedio el 24% (entre 1% y 44%) de las muestras positivas de influenza enviadas por los laboratorios participantes. Los datos de vigilancia europea de las mismas temporadas fueron similares: la influenza B representó un promedio estacional de 23% (rango entre 1% y 60%) de las muestras positivas de influenza⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

La reactividad cruzada entre los 2 linajes de la influenza B es limitada. La respuesta de anticuerpos a la influenza B entre los niños fue específica para cada linaje. Un patrón similar de protección cruzada se produce en respuesta a la vacunación anti-influenza. En el caso de las vacunas anti-influenza trivalentes, la respuesta de los anticuerpos al linaje excluido de la vacuna se reduce entre los adultos y es despreciable entre los niños⁽⁴⁷⁾.

Los virus de la influenza B cocirculan cada temporada desde 2001-2002 hasta el presente en proporciones diversas e impredecibles. El impacto de la falta de coincidencia entre las cepas de influenza B en circulación y el linaje de influenza B contenido en la vacuna trivalente varía en cada temporada⁽⁴⁷⁾.

Se estima que entre 46 y 58% de las muestras de influenza B durante las temporadas comprendidas entre 2001-2002 hasta 2010-2011 tanto en EE.UU. como en Europa correspondieron al linaje excluido de la vacuna en esa temporada⁽⁴⁷⁾.

La falta de coincidencia derivó en una protección sub óptima contra la enfermedad causada por la influenza B.

Si bien todos los grupos etarios pueden enfermarse a causa de la influenza B, su incidencia comparada con

la de la influenza A es más alta entre los niños mayores y los adultos jóvenes.

Por estas razones, se elaboran **vacunas tetravalentes** con la única diferencia con las trivalentes que es la inclusión de 4 cepas (A/H1N1, A/H3N2 y las cepas B de ambos linajes: 1 Yamagata y 1 Victoria)^(41,42,48).

A diferencia de muchas otras vacunas, los virus contenidos en las vacunas anti-influenza deben ser evaluados y actualizados regularmente, ya que los virus influenza circulantes varían continuamente según vigilancia epidemiológica en los centros centinela. De esta forma, la OMS realiza recomendaciones en setiembre para la siguiente estación de influenza en el hemisferio sur (y en febrero/marzo para el hemisferio norte), debido a que son necesario 6 a 8 meses aproximadamente para la producción y aprobación de las vacunas^(42,48).

Las vacunas disponibles en Uruguay siguen las recomendaciones de la OMS en su formulación y son trivalentes o cuadrivalentes inactivadas.

Las recomendaciones de la OMS para la vacuna trivalente para la temporada invernal 2018 en el hemisferio sur incluyen las siguientes cepas inactivadas virales⁽⁴⁸⁾:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
- B/Phuket/3073/2013

Para las vacunas cuadrivalentes recomendó agregar la cepa de influenza B/Brisbane/60/2008.

El momento ideal para la vacunación es antes de que la influenza comience a propagarse en la comunidad; no obstante, los CDC siguen recomendando la vacunación contra la influenza siempre que los virus de la influenza estén en circulación ya que aunque los individuos se vacunen más tarde, la vacuna puede brindar protección en la mayoría de las temporadas.



Bibliografía

1. Sexton DJ, McClain MT. The common cold in adults: diagnosis and clinical features. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-adults-diagnosis> Acceso: 24-2-2018.
2. Kirkpatrick GL. The common cold. Prim Care 1996; 23:657-75.
3. Casalegno JS, Eibach D, Valette M, et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. Euro Surveill 2017; 22(14):30504.
4. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:531-39.
5. Douglas RG Jr, Cate TR, Gerone PJ, Couch RB. Quantitative rhinovirus shedding patterns in volunteers. Am Rev Respir Dis 1966; 94:159-167.
6. Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. N Engl J Med 1991; 325:606-12.
7. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361:51-59.
8. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012; 54(8):e72-e112.
9. Kistler A, Avila PC, Rouskin S, et al. Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. J Infect Dis 2007; 196:817-25.
10. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, et al. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1159-61.
11. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. Lancet 2004; 363:465-473.
12. Meneghetti A. Upper respiratory tract infection treatment and management. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/302460-treatment>. Acceso 23-2-2018.
13. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal irrigation with saline (salt water) for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001953.
14. Sexton D. The common cold in adults: treatment and prevention. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-adults-treatment-and-prevention?csi=089b02f6-1586-4d52-9c85-d22657fe9839&source=contentShare> Acceso: 21-5-2018.
15. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD000980.
16. Dolin R. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults?csi=37a660b1-bef7-4e55-a594-9f2c8ff5e150&source=contentShare> Acceso: 20-5-2018.
17. Cox NJ, Bubbarao K. Influenza. Lancet 1999; 354:1277-82.

Bibliografía

18. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am J Epidemiol 2008; 167:775-85.
19. Nguyen HH. Influenza. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-overview>. Acceso 23-2-2018.
20. Aoki FY, Boivin G. Influenza virus shedding: excretion patterns and effects of antiviral treatment. J Clin Virol 2009; 44:255-61.
21. Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. J Infect Dis 2010; 201:1509-16.
22. Ip DK, Lau LL, Chan KH, et al. The dynamic relationship between clinical symptomatology and viral shedding in naturally acquired seasonal and pandemic influenza virus infections. Clin Infect Dis 2016; 62:431-37.
23. Ip DK, Laug LL, Leung NH, et al. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. Clin Infect Dis 2017; 64:736-42.
24. Nguyen HH. Influenza clinical presentation. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-clinical>. Acceso 23-2-2018.
25. Nguyen HH. Influenza differential diagnoses. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-differential>. Acceso 23-2-2018.
26. U.S. Food and Drug Administration. Performance and cautions in using rapid influenza virus diagnostic tests. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/TipsandArticlesonDeviceSafety/ucm109432.htm%20>. Acceso: 15-3-2018.
27. Nguyen HH. Influenza workup. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-workup>. Acceso 23-2-2018.
28. PAHO. Regional Update, Influenza. Epidemiological Week 19 - May 23, 2018. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=45030&lang=es Acceso: 30-5-2018.
29. Paciel D, Albornoz H, Medina J. Gripe: diagnóstico de severidad, uso de antivirales y medidas generales. Disponible en: <http://www.infectologia.edu.uy/novedades/alertas-epidemiologicas/gripe-diagnostico-de-severidad-uso-de-antivirales-y-medidas-generales> Acceso: 25-4-2018.
30. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. Radiographics 2002; 22:S137.
31. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. JAMA 2013; 309:275-82.
32. Nguyen HH. Influenza treatment & management. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-treatment>. Acceso 23-2-2018.
33. Sandrock CE. Influenza antiviral therapy. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1966844-overview?src=emailthis> Acceso: 30-5-2018.
34. Zachary KC. Treatment of seasonal influenza in adults. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults?csi=c8c236b2-b27c-4fbd-8ac1->

El desarrollo de anticuerpos para proteger contra la influenza demora aproximadamente dos semanas a partir de la vacunación⁽⁴²⁾.

La efectividad de la vacuna contra la influenza puede variar de una temporada a la otra y entre diferentes grupos etarios y de riesgo e incluso, según el tipo de vacuna. La efectividad de la vacuna puede depender, en cierta medida, de la correspondencia entre los virus incluidos en la vacuna y los que circulan esa temporada. No es posible predecir que virus de influenza prevalecerán durante una temporada.

La protección que ofrecen las vacunas puede variar según el tipo o subtipo de virus de la influenza, incluso cuando coincidan los virus de la vacuna y los que circulan. Desde 2009, los estudios de eficacia han sugerido que cuando los virus de la vacuna y los que circulan coinciden en gran medida, las vacunas contra la influenza brindan una mejor protección contra los virus de la influenza B o influenza A (H1N1) que contra los virus de la influenza A (H3N2)⁽⁴²⁾.

Los datos de efectividad de las vacunas contra influenza en EE.UU. en el período 2017-2018 se publicaron en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) el 15 de febrero del 2018. Estos datos, que fueron recabados a través de la Red de Efectividad de la Vacuna contra la Influenza de EE.UU. desde el 2 de noviembre del 2017 hasta el 3 de febrero del 2018, revelaron una efectividad vacunal total ajustada contra la infección por el virus de la influenza A y B del 36%. El 43% de los pacientes que presentaron influenza con confirmación viral por PCR-RT habían sido vacunados.

Contraindicaciones para recibir la vacuna⁽⁴²⁾

- Menores de 6 meses de edad,
- Personas con alergia comprobada al huevo,
- Personas con alergia comprobada frente a algún componente de la vacuna o anafilaxia previa a cualquier vacuna de la influenza.

Tabla 3

Cuando se analiza por subtipos, la efectividad vacunal contra los virus A (H3N2) fue de un 25%, mientras que contra los virus A (H1N1) fue de un 67%. La efectividad vacunal contra los virus B de la influenza fue de un 42%⁽⁴⁹⁾.

Cuando fueron discriminados por grupo etario, se observó que la protección contra influenza fue estadísticamente significativa en los grupos de niños entre 6 meses y 8 años (59% efectiva) y en adultos entre 18 y 49 años (33% efectiva). Los autores sugieren que la vacuna puede prevenir la enfermedad gripal, incluyendo las tasas de hospitalización y muerte, aún con las tasas actuales de efectividad⁽⁴⁹⁾ (ver tabla 3).

Se debe postergar la administración en caso de enfermedad febril en curso, pero sin embargo no es necesario diferirla en casos de infecciones respiratorias altas sin fiebre (ej. resfriado común) o en casos de rinitis alérgica o asma.

Recibido: 20/03/2018
Aprobado: 23/04/2018

Bibliografía

- b0c06d74956d&source=contentShare. Acceso: 1-6-2018.
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu): Antiviral Drugs. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ou/professionals/antivirals/index.htm> Acceso: 1-6-2018.
- Dobson J, Whitley R, Pocock S, Monto A. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385:1729-37.
- Ng S, Cowling BJ, Fang VJ et al. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):707-14.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545
- OPS: Alerta Epidemiológica Inóuenza 30 de abril de 2018. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=44622&lang=es Acceso: 3-5-2018.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing seasonal influenza with vaccination. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ou/protect/vaccine/>. Acceso: 30-5-2018.
- Pérez Sartori G, Medina J. Vacunación contra la gripe. Actualización. Disponible en: https://www.infecologia.edu.uy/images/archivos/actualizacion_cinsec_18may2016_1.pdf. Acceso: 20-4-2018.
- Hibberd PL. Seasonal influenza vaccination in adults. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-vaccination-adults?csi=fbb01246-1029-408c-97f0-4cdc597486ec&source=contentShare>. Acceso: 30-5-2018.
- Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated vaccines in adults. *Vaccine* 2013;31:770-76.
- Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30:1993-98.
- US Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 1999-2000 to 2010-2011 seasons. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ou/weekly/pastreports.htm> Acceso: 30-5-2018, 2011.
- World Health Organization. WHO/Europe influenza surveillance. Disponible en: <http://www.euro.who.org/index.php> Acceso: 30-5-18.
- Ambrose CS, Levi MJ. Therapeutic rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:81-88.
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018 southern hemisphere influenza season. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_south/en Acceso: 25-5-2018.
- Flannery B, Chung JR, Belongia EA, et al. Interim Estimates of 2017-18 Seasonal Vaccine Effectiveness - United States, February 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:180-85

Tamiram[®]

levofloxacina 750 mg



CORTAMOS EL TIEMPO DE TRATAMIENTO POR LA MITAD, SIN PERDER LA EFICACIA



ÚNICO 750 mg

5 DIAS DE TRATAMIENTO:
SINUSITIS
NEUMONIA
PIELONEFRITIS

LA FUERZA CONCENTRADA QUE ACTÚA EN 5 DÍAS