

## Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia

LEONOR JOFRÉ M., CECILIA PERRET P., JEANNETTE DABANCH P., KATIA ABARCA V., ROBERTO OLIVARES C.<sup>1</sup>, VIVIAN LUCHSINGER F., XIMENA AGUILERA S., VIVIANA SOTOMAYOR P. y ANDREA OLEA N.

### Influenza: the reemergence of an ancient disease and its risk of pandemia

Influenza is a seasonally, acute respiratory disease, highly transmissible. The diversity of the natural reservoirs of influenza A virus and its faculty of reassortment increase the risk of a new pandemia. Prevention strategies during the outbreaks include vaccination indicated to risk population as infants between 6 to 2 years old, persons above 65 years old, pregnant women and patients with underlying diseases. Antiviral prophylaxis is useful to control small outbreaks and to be used in household contacts of risk population who have not been vaccinated. Antiviral drugs as a treatment should be considered in persons with severe disease. During a pandemia these prevention measures must be reinforced and rational use of antiviral drugs and vaccine with the pandemic strain should be emphasized.

**Key words:** Influenza, Influenza vaccine, Oseltamivir; Zanamivir; avian influenza; pandemia.

**Palabras clave:** Influenza; Vacuna anti influenza; Oseltamivir; Zanamivir; influenza aviar; Pandemia.

#### Introducción

Influenza - FLU (o gripe) es una enfermedad altamente transmisibile, de distribución mundial, que todos los años se presenta en forma de brotes epidémicos. Las epidemias más importantes descritas en el siglo pasado y que alcanzaron características de pandemias fueron la influenza española en el año 1918 (H1N1), influenza asiática en 1957 (H2N2) y la influenza Hong Kong en 1967 (H3N2). La pandemia del año 1918 fue la que registró un mayor número de muertos<sup>1,2</sup>.

El virus FLU A tiene la capacidad de variar genéticamente determinando la aparición de nuevas cepas circulantes que, si afectan a una gran población de susceptibles, generarán epidemias de intensidad y severidad variable<sup>3</sup>.

Los antecedentes históricos, la epidemiología y la ecología de los reservorios naturales, permiten suponer la aparición de una nueva pandemia. Los casos reportados de transmisión a humanos

de las cepas aviarias altamente patogénicas A (H5N1) en Hong Kong en los años 1997, 2003 y en Vietnam y Tailandia en el 2004<sup>4,5</sup>, así como la transmisión del subtipo A (H7N7) en los Países Bajos, crean la necesidad de reforzar las medidas de vigilancia, control y prevención de esta enfermedad re-emergente.

Con la ocurrencia de estos brotes, la Organización Mundial de la Salud ha llamado a los países miembros a trabajar en la preparación de planes de enfrentamiento ante una eventual pandemia de FLU. En este contexto, el Ministerio de Salud de Chile conformó una Comisión Técnica para la preparación de este plan, de la cual forma parte el Comité de Infecciones Emergentes de la Sociedad Chilena de Infectología, con el fin de colaborar en la proposición de medidas de prevención y control, aplicables ante una eventual pandemia. En este documento se revisan las propuestas sugeridas y los principales aspectos relacionados a la infección por virus FLU.

Sociedad Chilena de Infectología:

Comité de Infecciones Emergentes (LJM, CPP, JDP, KAV, ROC).

Comité Consultivo de Inmunizaciones (KAV, VLF).

Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología (XAS, VSP, AON).

Recibido: 30 diciembre 2004

Aceptado: 9 enero 2005

### **Epidemiología y aspectos virológicos**

Los virus FLU pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, se caracterizan por la segmentación de su ARN y la presencia de cápside; fueron uno de los primeros virus respiratorios en aislarse (1933).

Se han descrito tres tipos de virus FLU: A, B, C, clasificados de acuerdo a la capacidad de reacción serológica de sus proteínas internas. Los virus B causan enfermedad sólo en el hombre, mientras que el virus FLU A puede infectar a una amplia variedad de aves y animales; la infección por virus FLU C ha sido descrita con menor frecuencia, tanto en humanos como en cerdos, y no provoca epidemias ni pandemias.

Influenza A tiene distintos subtipos de acuerdo a la reactogenicidad de sus antígenos de superficie denominados hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), los que son codificados por genes diferentes. En base a estos antígenos se describen 15 subtipos de HA y 9 subtipos de NA; todos ellos se encuentran presentes en las aves silvestres, que constituyen su reservorio natural. Los subtipos de HA 1, 2 y 3, y de NA 1 y 2 son los que han afectado al hombre<sup>6</sup>.

Las mutaciones puntuales de los genes que codifican a estos antígenos llevan a cambios en las proteínas virales, permitiendo la evasión de la respuesta inmune y la aparición de enfermedad, aun en presencia de anticuerpos previos; esta situación es lo que se denomina cambio antigénico menor (*antigenic drift*). Si llega a producirse un intercambio genético entre virus FLU de diferentes especies, con reordenamiento del genoma y generación de un nuevo subtipo viral se produce el fenómeno conocido como cambio antigénico mayor (*antigenic shift*)<sup>6,7</sup>.

Las aves acuáticas constituyen el mayor reservorio de FLU A y juegan un rol preponderante en la cadena de transmisión del virus, con posibilidad de diseminación a otras aves y animales acuáticos. En las aves el virus FLU produce una infección asintomática, sólo ocasionalmente causa enfermedad del huésped y condiciona una alta mortalidad<sup>8</sup>.

Los cerdos tienen la capacidad de co-infectarse con cepas de distintas especies en forma simultánea, permitiendo así el reordenamiento genético y la generación de una nueva cepa, la que puede ser transmitida al hombre y a otras especies; éste sería el mecanismo más habitual para la aparición de pandemias<sup>9</sup>. Esporádicamente se ha descrito transmisión directa de FLU aviar al hombre, siendo muy baja la probabilidad de transmisión entre humanos, debido a que las nuevas cepas deben adaptarse biológicamente a este hospedero accidental.

El virus se replica en el epitelio respiratorio, donde la HA se adhiere a sus receptores de mucosa conformados por moléculas de ácido siálico; su secuencia bioquímica parece ser el determinante de la especificidad de huéspedes que el virus puede infectar<sup>10,11</sup>.

La penetración del virus al interior de la célula depende de la formación de un endosoma; en su liberación desde el endosoma participa la proteína viral M2 que facilita la entrada de iones de hidrógeno al virión y permite así la fusión y liberación de la nucleocápside al citoplasma<sup>12</sup>. Una vez dentro de la célula, el ARN y las proteínas responsables de la replicación entran al núcleo, donde se replica cada uno de los segmentos; la producción de las diferentes proteínas se realiza en los ribosomas. Luego suceden el ensamblaje y la liberación de nuevos virus por yemación, con lisis de las células infectadas; la liberación de las nuevas partículas virales es favorecida por la NA, que facilita la diseminación local e infección de células vecinas<sup>13</sup>.

Hoy en día se han agregado conocimientos acerca de cómo la composición antigénica del virus (tipo de HA) determina una mayor o menor virulencia de la cepa circulante y cómo la liberación de citoquinas inflamatorias desde los macrófagos pulmonares se asocia a la severidad del cuadro clínico. En modelos experimentales en ratones, se ha comprobado que la cepa H1N1 estimula una fuerte respuesta de citoquinas pro inflamatorias por los macrófagos pulmonares (IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18), y quemoquinas (factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos, proteína quemoatáctica 1 de monolitos), lo que se traduce en un reclutamiento de polimorfonucleares, hemorragia y necrosis tisular comparativamente mayor que en infecciones experimentales con cepas que carecen de hemaglutinina H1<sup>14</sup>.

### **Aspectos clínicos**

Influenza es una enfermedad respiratoria aguda, transmitida de persona a persona mediante aerosoles de saliva que se generan al toser o estornudar, los que son inhalados por terceras personas hacia su tracto respiratorio superior.

El período de mayor transmisión de la infección es durante las primeras 48 horas de infección, aun cuando el individuo sea asintomático. La excreción viral disminuye en forma progresiva, hasta hacerse negativa entre el sexto y octavo día desde el inicio de los síntomas. Los pacientes inmunocomprometidos y los lactantes pueden excretar el virus por períodos prolongados<sup>3</sup>.

Los síntomas y signos de compromiso del tracto respiratorio superior e inferior se acompañan de manifestaciones sistémicas como fiebre, cefalea, mialgias y decaimiento. Es una enfermedad autolimitada, debilitante y se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad en poblaciones con alto riesgo<sup>15</sup> (Tabla 1).

El espectro clínico es variado, clásicamente se presenta con fiebre elevada que dura en promedio 2 a 3 días, pero ocasionalmente puede mantenerse hasta 7 días o tener un comportamiento bimodal. Se asocia a cefalea de predominio frontal u holocránea, mialgias, artralgias, oculalgia y fotofobia. Son frecuentes la odinofagia y la tos, síntomas que puede durar por más de una semana.

Los hallazgos del examen físico son a menudo mínimos en los casos de FLU no complicada, puede haber eritema faríngeo y adenopatías cervicales pequeñas. En el examen pulmonar no se encuentra signología específica y sólo en algunos casos pueden auscultarse crépitos. Los pacientes mejoran en un plazo de 2 a 5 días, en los ancianos la astenia y debilidad puede mantenerse por varias semanas. Se describe durante la convalecencia una disminución transitoria del rendimiento físico e intelectual y una baja pasajera en la inmunidad celular que favorece la aparición de sobreinfecciones bacterianas tardías.

El diagnóstico clínico en niños pequeños es difícil, porque las manifestaciones son comunes a otras virosis respiratorias como las causadas por virus respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus<sup>16</sup>. En lactantes se manifiesta como un cuadro febril, acompañado de tos, congestión nasal, irritabilidad, disminución del apetito, vómitos, diarrea, dolor abdominal, letargia y dificultad respiratoria. Los lactantes bajo 3 meses de edad pueden presentar apnea<sup>17</sup>. A veces se manifiesta sólo por fiebre, la que se ha asociado a convulsiones, que incluso pueden repetirse<sup>18</sup>. En estu-

dios de seguimiento a largo plazo, se encontró una tasa de hospitalización asociada a virus FLU, de 34% en lactantes bajo 6 meses de edad, habiéndose planteado al ingreso el diagnóstico de síndrome séptico en 31% de ellos<sup>19</sup>. Influenza se asocia a otitis media aguda en 3 a 5% y a un aumento del consumo de antimicrobianos en 10 a 30% de los casos<sup>20</sup>. Las hospitalizaciones por FLU en época de brote alcanzan entre 5,4% y 18,3% del total de ingresos por causas respiratorias, con una alta morbimortalidad<sup>21-23</sup>.

## Complicaciones

Las complicaciones de la FLU pueden ser respiratorias y extra respiratorias.

*Complicaciones respiratorias.* La más frecuente es la neumonía, se presenta en pacientes con comorbilidades asociadas, los que constituyen el grupo con mayor riesgo. La neumonía puede ser atribuida al virus FLU, a sobreinfección bacteriana o a ambos<sup>24</sup>.

El virus FLU en estos casos compromete directamente el parénquima pulmonar produciendo un cuadro grave, caracterizado por disnea, cianosis y a veces expectoración hemoptoica. La radiografía de tórax muestra compromiso intersticial difuso y/o evidencias de un síndrome de distress respiratorio agudo del adulto. Esta manifestación se ve en pacientes con presiones auriculares elevadas como estenosis mitral o en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. El embarazo es una condición que incrementa el riesgo de presentar neumonía primaria<sup>25,26</sup>. Esta complicación es poco frecuente en personas jóvenes y sanas.

El virus FLU altera el epitelio traqueobronquial con disminución del tamaño de las células y pérdida de los cilios, condición que predispone a una sobreinfección bacteriana, en especial *Strep-*

**Tabla 1 Pacientes con factores de riesgo para presentar complicaciones de influenza**

- 
- Adultos sobre 65 años de edad
  - Residentes en hogares y asilo de ancianos
  - Niños y adultos con patología cardíaca e hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar crónica
  - Mujeres embarazadas
  - Lactantes entre 6 y 24 meses de edad
  - Pacientes con enfermedades metabólicas crónicas como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hemoglobinopatías
  - Pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores
  - Pacientes que reciben ácido acetilsalicílico por tiempo prolongado
-

*tococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* (tanto capsulados como no capsulados) y *Streptococcus pyogenes*<sup>25</sup>. Esta complicación debe sospecharse cuando reaparecen la fiebre y los síntomas respiratorios después de una mejoría inicial, asociada a evidencia radiológica de infiltrados pulmonares de tipo consolidante. La FLU complicada por una infección bacteriana secundaria tiene un curso prolongado y de mayor gravedad<sup>28</sup>.

El compromiso mixto viral y bacteriano es la complicación pulmonar observada con mayor frecuencia durante los brotes epidémicos. Los pacientes presentan una progresión gradual de los síntomas o una mejoría transitoria, seguida de un agravamiento y clínica de neumonía; su evolución es menos grave comparativamente a aquellos con neumonía primaria y responden bien al tratamiento antibacteriano<sup>28,29</sup>.

Otras complicaciones pulmonares asociadas a FLU son descompensación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial<sup>30</sup>.

**Complicaciones extra respiratorias.** Se han descrito los siguientes cuadros clínicos: miositis, rabdomiolisis, miocarditis, pericarditis, síndrome de Reye -asociado al uso de ácido acetilsalicílico y de rara ocurrencia en la actualidad- y compromiso de SNC como mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré y encefalitis<sup>31</sup>.

La encefalitis, especialmente en su forma necrosante aguda (ENA), es la más grave pero menos frecuente, se asocia a una alta mortalidad y graves secuelas. Fue descrita por primera vez en Japón en el año 1995 y posteriormente en E.U.A. y Europa. Se asoció al subtipo H3N2 en Japón, H1N1 en E.U.A. y virus influenza B en Canadá<sup>32,33</sup>. Durante el brote ocurrido en E.U.A. en el otoño del 2004, se reportaron varios casos con esta inusual manifestación, asociados a la cepa A/ Fujian/ 411/ 2002 (H3N2)<sup>34</sup>. Se ha descrito en niños de 1 a 5 años, es de comienzo brusco, con rápida progresión del compromiso de conciencia. El estudio de LCR es, en general, normal; no se ha podido cultivar el virus, pero sí se ha detectado parte de su genoma. La RM muestra compromiso hipotalámico bilateral, lesiones en tronco cerebral, sustancia blanca periventricular y cerebelo. Deja con graves secuelas a los sobrevivientes. La mortalidad descrita alcanzó a ~30%<sup>35</sup>.

### **Manifestaciones de influenza aviar en humanos**

Estos virus causan cuadros de gravedad variable. En los casos de infección por H9N2 en Hong-Kong los síntomas fueron similares a una

influenza clásica; en los Países Bajos el brote por H7N7 se caracterizó en el 90% de los pacientes por conjuntivitis y sólo 8% tenía síntomas respiratorios. La mayoría de los casos fueron leves, con la excepción de un veterinario que presentó una neumonía intersticial con progresión a un síndrome de dificultad respiratoria fatal.

Durante el brote de influenza aviar en Hong Kong el año 1997, con el subtipo H5N1, los pacientes presentaron fiebre, cefalea, mialgia, odinofagia, tos y congestión nasal. Como manifestaciones poco comunes se describió conjuntivitis y diarrea y se asoció a síndrome hemofagocítico<sup>36</sup>. En Vietnam en el año 2004, las manifestaciones de la infección por H5N1 fueron de mayor gravedad, con fiebre, tos, diarrea en 70% de los casos y dificultad respiratoria; en Tailandia durante el mismo año, se manifestó por fiebre, tos, odinofagia, rinorrea, mialgia y dificultad respiratoria. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes pediátricos, y la letalidad ha sido elevada: 32/44 casos (72% hasta octubre 2004). En Canadá recientemente, los casos con H7N7 se presentaron como conjuntivitis<sup>37,38</sup>.

### **Diagnóstico de influenza**

El diagnóstico de FLU puede ser realizado por técnicas de aislamiento viral, detección de antígenos virales y determinación de anticuerpos.

El aislamiento se efectúa comúnmente en la membrana alantoidea de huevo de gallina embrionado o en cultivo celular, técnicas que requieren de un laboratorio *ad-hoc*. El crecimiento del virus FLU demora 3 a 7 días en detectarse, lo que puede acortarse a 48 horas usando técnicas de detección precoz.

La detección de antígenos puede realizarse mediante IFD e IFI o por método de ELISA. Estas técnicas ofrecen ventajas para el diagnóstico clínico en rapidez, costo y disponibilidad<sup>39,40</sup>.

La subtipificación del virus influenza A puede ser realizada por técnica de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, inhibición de la hemoaglutinación y RPC. Esto es importante para la vigilancia de las cepas circulantes de modo de programar la elaboración de vacunas e identificar nuevas cepas potencialmente pandémicas<sup>41</sup>.

La determinación de anticuerpos requiere de al menos dos muestras separadas por 10 a 15 días, lo que limita su uso para diagnóstico clínico. Es de utilidad en estudios de tipo epidemiológico.

### **Prevención y control de influenza**

Las principales medidas de prevención son el uso de vacunas y la profilaxis con antivirales.

## Vacunas

La estrategia para prevenir la FLU ha sido utilizar vacunas trivalentes que contienen las cepas o los antígenos HA y NA que con mayor probabilidad afectarán a la población en la siguiente temporada de FLU; toda vacuna anti FLU incluye, año tras año, una cepa de FLU A (H1N1), una cepa de FLU A (H3N2) y una cepa de FLU B.

La concentración de anticuerpos protectores se alcanza a los 10-14 días de efectuada la vacunación. Se producen anticuerpos séricos y locales (IgAs), frente al subtipo de HA y NA que contengan los virus vaccinales.

La eficacia de las vacunas varía en función de la edad y el estado inmunológico del individuo, así como de la similitud entre las cepas contenidas en la vacuna y las circulantes. Cuando las cepas vaccinales y las circulantes son antigénicamente similares, la vacunación previene la enfermedad en aproximadamente 70 a 90% de los individuos sanos vacunados, bajo 65 años de edad.

Gracias al sistema mundial de vigilancia de FLU implementado por la OMS (FluNet), y que cuenta en la actualidad con 110 centros centinelas representantes de los distintos continentes y 4 centros de análisis de la información, año a año se alcanza una mayor homología entre las cepas de virus FLU circulantes y la composición de la vacuna; en el decenio 1990/91 -2000/2001 esta identidad fue de 92%<sup>42,43</sup>.

## Vacunas disponibles para el control de influenza

Las vacunas actualmente disponibles contienen virus inactivado, virus vivo atenuado o son virosomales.

*Vacunas inactivadas.* Las vacunas tradicionalmente usadas contra la FLU corresponden a vacunas inactivadas. Inicialmente eran elaboradas con el virus completo inactivado y posteriormente se han desarrollado vacunas más purificadas, ya sea con fragmentos del virus (vacunas particuladas o *split vaccines*) o con antígenos purificados, conocidas como vacunas de sub-unidades. El comportamiento de las vacunas inactivadas fraccionadas o de sub-unidades es similar, en términos de inmunogenicidad, eficacia, reactogenicidad y seguridad<sup>44-46</sup>.

Eficacia: la Tabla 2 muestra la eficacia de las vacunas inactivadas en distintas poblaciones.

Efectos adversos: Las vacunas actuales contienen fragmentos virales por lo que no reproducen la enfermedad. Una proporción variable de los vacunados presentan efectos adversos como enrojecimiento en el sitio de aplicación (10-64%), dolor y tumefacción local (20-28%), fiebre, mialgias y decaimiento (4- 25%).

Los efectos adversos serios como reacciones de hipersensibilidad y encefalitis son de muy baja frecuencia, el S. de Guillain Barré se presenta en 1 caso por 1 millón de vacunados. La anafilaxia

**Tabla 2. Eficacia de vacunas anti-influenza inactivadas**

Población Impacto de la vacuna	Eficacia (%)
<b>Niños:</b>	
Influenza confirmada en laboratorio	60-90
Otitis media aguda	30-36
<b>Adultos sanos &lt; 65 años:</b>	
Influenza confirmada en laboratorio	70-90
Infecciones respiratorias altas y bajas (todas las causas)	25-34
Ausentismo laboral por enfermedades respiratorias	32-43
Visitas médicas por enfermedades respiratorias	42-44
<b>Adulto mayor no institucionalizado:</b>	
Influenza confirmada en laboratorio	50-60
Hospitalizaciones:	
Neumonía (todas las causas)	27-38
Condiciones respiratorias (todas las causas)	45-56
Insuficiencia cardíaca congestiva	15-39
Muertes por todas las causas	45-56
<b>Ancianos institucionalizados:</b>	
Influenza confirmada en laboratorio	39-68
Neumonía	35-66
Hospitalizaciones	28-65
Muerte	56-76

se observa con mayor frecuencia en personas con alergia grave (tipo hipersensibilidad inmediata) al huevo.

**Contraindicaciones:** Existe contraindicación de la vacuna en lactantes bajo 6 meses de edad, personas con antecedente de reacciones graves relacionadas a vacuna antigripal, anafilaxia conocida al huevo o a algún componente de la vacuna. Se recomienda, por precaución general, posponer la vacunación de mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación y en sujetos con cuadros febriles.

**Vacuna atenuada nasal.** Esta vacuna es elaborada con una cepa de influenza adaptada al frío, que tiene la capacidad de replicarse efectivamente a temperaturas de 25°C (vía respiratoria alta) y restringir su replicación a temperatura de 37°C o mayor, lo que limita su replicación en el tracto respiratorio inferior. Se administra por vía nasal.

Las ventajas de esta vacuna, comparada con la vacuna inactivada, son la posibilidad de generar una respuesta inmune más amplia, tanto en la mucosa respiratoria como sistémica (anticuerpos de tipo IgAs, linfocitos T citotóxicos y anticuerpos séricos); la facilidad de administración y la mayor aceptación de la población por su uso no inyectable.

**Eficacia:** Varios estudios que han comparado esta vacuna con la inactivada parenteral, han mostrado resultados similares en términos de eficacia, en la reducción de los episodios de influenza en adultos y en niños, reducción de 97,5% en los cuadros de OMA en niños y la reducción de las enfermedades respiratorias febriles y el ausentismo laboral en adultos<sup>47-51</sup>. La eficacia en niños, luego de dos dosis, varía entre 91 y 95% para FLU A (H3N2) y FLU B<sup>49</sup>, y en adultos entre 58 y 85%.

**Efectos adversos:** Los efectos colaterales reportados han sido menores y consisten en síntomas respiratorios altos en 10 a 15% de los vacunados.

En general, la vacuna ha demostrado un buen perfil de seguridad en adultos, niños y adolescentes. Sin embargo, en el grupo de niños entre 18 y 35 meses se encontró un mayor riesgo de hiperreactividad de la vía aérea<sup>52</sup>.

**Indicaciones:** La vacuna es elaborada por MedImmune Vaccines, E.U.A., y fue registrada con el nombre comercial de Flumist®, licenciada para su uso en junio de 2003 para personas sanas entre 5 y 49 años.

El Comité Consultivo para la Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) de E.U.A., recomendó

en septiembre del 2003 su uso en personas sanas entre 5 y 49 años, incluyendo aquellas en contacto cercano con sujetos de riesgo y aquellos que desean evitar un episodio de FLU. Bajo los 5 años de edad, el ACIP prefirió no recomendar esta vacuna, pese a demostrar eficacia, hasta tener mayores antecedentes sobre su seguridad. Por la posibilidad de transmisión a pacientes inmunocomprometidos, se recomendó preferir el uso de la vacuna inactivada parenteral para los contactos cercanos de personas con alteraciones inmunológicas<sup>53</sup>.

**Vacuna inactivada nasal.** Es una vacuna elaborada por Berna Biotech. Utiliza como adyuvante la enterotoxina termolábil de *Escherichia coli*, uno de los adyuvantes de vacunas más potentes conocidos.

Los estudios iniciales de esta vacuna en 1.218 voluntarios mostraron un buen perfil de seguridad, sin reportes de efectos adversos serios durante cuatro temporadas (1996-2000). Fue licenciada para su uso en Suiza en el año 2000, constituyéndose como la primera vacuna licenciada de uso nasal. Sin embargo, en el primer año de uso masivo se reportaron casos de parálisis facial en individuos vacunados, lo que motivó su retiro del mercado. Un estudio de caso control, demostró clara asociación de la parálisis facial o parálisis de Bell con el uso de la vacuna<sup>54</sup>. A pesar de no haber pruebas aún concluyentes, se ha planteado que la causa de este efecto adverso sería la toxina usada como adyuvante.

**Vacuna virosomal.** Las vacunas de virosomas son obtenidas al intercalar HA en liposomas, induciendo una mayor respuesta inmunogénica. Los virosomas son vesículas lipídicas de 150 nanomicrones. de diámetro, con espículas de HA del virus FLU colocadas sobre la superficie. La unión de HA a las células presentadoras de antígeno provoca la fagocitosis de los virosomas y antígenos asociados, imitando así la vía natural de la infección. Los virosomas son biológicamente degradables y no causan reacciones inflamatorias indeseables en el sitio de la inyección<sup>55</sup>. Está disponible una formulación, desde el año 1997, que ha demostrado ser altamente inmunogénica y segura en ancianos; en niños ha sido evaluada en pacientes sanos y con fibrosis quística<sup>56,57</sup>.

**Vacunas antiinfluenza aviar.** El desarrollo de vacunas para la FLU aviar se ha visto limitado enormemente por el hecho que estas cepas no pueden ser desarrolladas en huevos embrionados. Hasta la fecha se ha encontrado sólo un virus

aviar capaz de desarrollarse en huevo, la cepa A/Duck/Singapore/97, H5N3. No se ha encontrado alguna cepa semilla para H5N1. Por ello se han buscado otras estrategias de elaboración de vacunas para FLU aviar, a través de técnicas de ingeniería genética<sup>58,59</sup>.

### **Vacunas disponibles en Chile**

Las vacunas disponibles en nuestro país son distribuidas por diferentes compañías farmacéuticas. El costo de estas vacunas para el público es relativamente similar, fluctuando al momento actual (diciembre 2004) entre \$ 5.000 y \$ 8.000 la unidad (U\$ 9-14). Entre ellas se cuenta con:

- **Vaxigrip®** (Aventis Pasteur S.A.), particulada. Presentación adultos (0,5 ml). Presentación niños (0,25 ml).
- **Fluarix®** (Glaxo SmithKline), particulada.
- **Influvac®** (Solvay Pharmaceuticals), subunidades. (Representante en Chile: Grünenthal Chilena S.A.).
- **Agrippal S1®** (Chiron), subunidades. (Representante en Chile: Laboratorios Recalcine S.A.).

### **Magnitud del uso de vacuna en Chile:**

El programa de vacunación contra FLU se inició el año 1982, seleccionando a los pacientes sobre 65 años de edad, enfermos crónicos y personal de salud. El año 2004 se incorporó a las mujeres embarazadas con 14 semanas o más de gestación.

Las dosis suministradas por el Ministerio de Salud en Chile han ido en incremento año a año:

- 1982-1992: 100.000 dosis.
- 1993-1994: 300.000 dosis.
- 1995-1996: 700.000 dosis.
- 1997-2003: 1.500.000 dosis.
- 2004: se agregan 250.000 dosis para las mujeres embarazadas.

La tasa de vacunación nacional en el año 2000 fue de 115/1.000, siendo la mejor tasa de vacunación comparada con los países de América Latina, donde la mayoría fluctúa entre 10 y 100/1.000. Las tasas más altas las tienen Canadá con 350/1.000 y E.U.A. con 256/1.000<sup>60</sup>.

### **Plan internacional de vacunación ante una posible pandemia**

La pauta general del nuevo enfrentamiento para el suministro de vacuna durante pandemias contiene los siguientes ítems<sup>61,62</sup>:

- Expandir las recomendaciones de vacunación para FLU e iniciar estudios de carga de enfermedad y costo-beneficio.

- Determinar las características de las vacunas con los subtipos pandémicos en relación a seguridad, esquemas de dosificación y administración.
- Documentar la macro epidemiología de la vacunación anti FLU y desarrollar proyecciones a 5 años de la demanda futura de vacuna.
- Negociar acuerdos políticos internacionales para asegurar una adecuada producción y equitativa distribución de las vacunas durante la pandemia.
- Negociar un protocolo para el registro global de vacunas pandémicas.
- Uso de sistemas de genética reversa basado en plásmidos para preparar cepas semilla para la producción de vacunas en situaciones de pandemia.

### **Plan nacional ante una eventual pandemia.**

#### **Recomendaciones para el uso de vacunas**

Dentro del plan internacional de preparación para una pandemia hay aspectos importantes que competen a países desarrollados y países donde se manufacturan las vacunas.

Para nuestro país deberían considerarse los siguientes aspectos en miras a estar preparados frente a una pandemia de FLU:

- Mantener vigilancia de FLU humana permanente y representativa de la realidad nacional. De este modo, Chile aporta conocimiento respecto a cepas circulantes en el hemisferio sur, información necesaria para la elaboración de vacunas.
- Mantener vigilancia de FLU animal, dentro de las cuales las especies más importantes son las aves de corral, los cerdos y los caballos. La OMS ha recomendado la vigilancia en especial de las cepas de FLU H5 y H7. La detección de cepas de FLU aviar de alta patogenicidad conlleva el riesgo de aparición de una cepa pandémica. En Chile, existe vigilancia de FLU aviar en aves de corral a cargo del Departamento de Protección Pecuaria del SAG. No existe vigilancia en porcinos y equinos.
- Autorizar el uso sin registro en el ISP de la vacuna pandémica, una vez disponible, utilizando las facultades de la autoridad sanitaria frente a una emergencia sanitaria.
- Mejorar la cobertura de vacunación en los grupos en riesgo tradicionales y expandir las recomendaciones de vacunación a otros grupos, en quienes se ha demostrado riesgo de morbilidad y mortalidad, como son los niños sanos entre 6 y 24 meses de edad y los adultos sobre 50 años de edad. El aumento de la demanda de vacuna por los países es neces-

rio para estimular la producción de éstas por la industria farmacéutica, de forma que estén preparados ante una situación de pandemia que implica la elaboración de un gran número de vacunas en un corto tiempo.

- Desarrollar proyecciones a 5 años de la demanda futura de vacuna en Chile, considerando los períodos inter-pandémicos, como distintos escenarios teóricos en caso de pandemia. Esta información será útil para estimar la demanda de vacunas que podría ser requerida en época de pandemia.
- Evaluar la conveniencia y factibilidad de negociar acuerdos entre la autoridad sanitaria y los productores de vacunas, para garantizar la disponibilidad de éstas durante la pandemia. Alternativamente considerar la posibilidad de desarrollar un acuerdo a nivel de los países de la Región o del Cono Sur, con este mismo fin.

### ***Indicación de vacunación anual anti-influenza en Chile***

En nuestro país los grupos seleccionados para vacuna anual anti-FLU lo constituyen los grupos definidos como en riesgo de enfermedad severa, que incluyen<sup>63</sup>:

- adultos sobre 65 años de edad.
- pacientes con enfermedades crónicas.
- mujeres embarazadas con edad gestacional igual o mayor a 14 semanas al momento de producirse una epidemia.
- pacientes con inmunocompromiso.
- personal de salud y cuidadores de hogares de ancianos.
- lactantes entre 6 y 18 meses de edad.

### ***Vacunación en pacientes con inmunocompromiso***

La recomendación actual es la vacunación anual de todos los pacientes inmunocomprometidos, excepto los sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, en quienes las vacunas están recomendadas por lo general, después del primer año del trasplante, debido a una falta de respuesta adecuada inicial.

Todos los niños con trasplante de órganos sólidos, con dos recuentos de linfocitos de más de 400 células/mm<sup>3</sup> y después de los primeros 6 meses de trasplante, pueden recibir la vacuna. En aquellos pacientes en riesgo y que no tienen las condiciones adecuadas para recibir vacuna anti FLU, deben vacunarse los contactos cercanos. La vacuna es segura y no se ha demostrado que desencadene rechazo del trasplante<sup>64</sup>.

En los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana se ha demostrado que

la vacuna anti-FLU es eficaz en disminuir la morbilidad, sin provocar aumento de la carga viral ni disminución de los linfocitos T CD4. Los estudios se han realizado en pacientes con recuentos de CD4 de 400/mm<sup>3</sup> o más por lo que su eficacia no se conoce en otras situaciones<sup>65</sup>.

### **Uso de fármacos antivirales en influenza**

Se encuentran licenciados dos tipos de fármacos anti FLU, clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción: inhibidores de la proteína M2 e inhibidores de neuraminidasa (INA).

#### ***Inhibidores de proteína M2***

Los representantes de este grupo son amantadina y rimantadina, ambas disponibles desde hace más de 40 años. Son aminas tricíclicas simétricas que inhiben la replicación de virus FLU a bajas dosis (< 1,0 µg/ml). El mecanismo de acción es la inhibición del canal iónico de la proteína M2, impidiendo la liberación del virus al citoplasma; así se detiene el proceso de replicación.

Son activos sólo contra el virus FLU A debido a que el virus FLU B no posee proteína M2. La amantadina actúa en los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 y en el subtipo H5.

Se concentran bien en el tracto respiratorio superior y a bajas concentraciones inhiben la función de canal de la proteína M2, con lo que impiden el denudamiento y el ensamblaje viral que sigue a la endocitosis. En el subtipo H7 sólo inhiben el ensamblaje viral<sup>66</sup>.

El uso de estos antivirales genera resistencia que puede alcanzar hasta 30% de los pacientes, apareciendo alrededor de los 2 a 4 días de iniciada la terapia. La resistencia se debe a cambios aminoacídicos de la proteína M2 que impiden la unión con el antiviral. La resistencia natural es rara, ocurre en menos del 1% de la población general. La aparición de resistencia en pacientes inmunocomprometidos podría ser más frecuente, debido a que tienen una excreción prolongada del virus. Teóricamente se asume que habría un mayor riesgo de transmisión de cepas resistentes a sus contactos. No se ha documentado mayor virulencia de las cepas con resistencia a amantadina<sup>67</sup>.

Ambos antivirales tienen una buena biodisponibilidad oral. Amantadina se elimina por vía urinaria, con una vida media de 12 a 18 horas. Requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, para disminuir el riesgo de efectos adversos. Rimantadina tiene una vida

media de 24 a 36 horas, es metabolizada en el hígado y se excreta posteriormente por la orina, un 25% queda sin metabolizar. Requiere también el ajuste de dosis en pacientes en insuficiencia renal o hepática.

Amantadina estimula la liberación de catecolaminas, lo que explica los efectos colaterales en el SNC como ansiedad, depresión, insomnio, confusión, enlentecimiento y mareos; tiene además efectos colinérgicos, por lo que puede causar sequedad de la boca y midriasis. En altas concentraciones plasmáticas puede inducir alucinaciones y convulsiones. La rimantadina tiene menos efectos adversos<sup>68</sup>.

Eficacia: Tanto amantadina como rimantadina son efectivas para la prevención y tratamiento de FLU A. Múltiples estudios durante las epidemias de los años 1968-69 y 1978-79 demostraron la eficacia de amantadina en prevenir infección por FLU A, cuando se administró a poblaciones en riesgo, durante 3 a 7 semanas. La seroconversión se redujo en 20 a 50%, mientras que la FLU clínica disminuyó en 70 a 90%. Estudios con rimantadina en Rusia demostraron tasas de eficacia similares.

En niños, la amantadina usada profilácticamente reduce en 50% la infección y entre 70 y 90% la enfermedad. Al ser usada como tratamiento reduce los síntomas, acorta la enfermedad en un día y reduce las complicaciones, siempre y cuando su administración sea iniciada antes de 48 horas desde el comienzo de los síntomas. También reduce el tiempo de excreción viral. Las dosis indicadas se encuentran en la Tabla 3<sup>69,70</sup>.

### Inhibidores de neuraminidasa

Los INA son oseltamivir y zanamivir. Actúan uniéndose al sitio activo de la neuraminidasa del virus FLU, bloqueando su actividad; con esto las partículas virales no pueden ser liberadas de la

célula, lo que limita su capacidad de diseminación. Actúan en los virus FLU A y B, pero no en C, porque éste no expresa la enzima<sup>71</sup>.

La resistencia a estos agentes se ha evaluado *in vitro* observándose el desarrollo de mutaciones en la HA o en la NA viral. En los casos de mutaciones de HA el cambio ocurre cerca del sitio de la unión a los receptores de ácido siálico, debilitando la unión y haciéndola menos dependiente de la acción de NA. Las mutaciones de NA afectan directamente la interacción con los inhibidores, lo que lleva a la disminución de su actividad. La resistencia a estos agentes es baja y, si ocurre, es transitoria y de aparición tardía durante el tratamiento. Es eliminada naturalmente y no hay evidencia de una mayor virulencia de estas cepas en humanos<sup>72,73</sup>.

Oseltamivir tiene una forma de presentación oral. Es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y metabolizado por esterasas hepáticas a oseltamivir carboxilato, único metabolito activo conocido, el que se distribuye en la superficie del epitelio respiratorio, oído medio y senos paranasales. Tiene una vida media de 6 a 10 horas. La depuración es menor en pacientes con falla renal. Oseltamivir ha sido usado en forma profiláctica y como tratamiento<sup>74</sup>:

Zanamivir es usado en forma inhalatoria y no se encuentra disponible actualmente en el mercado nacional.

**Uso de oseltamivir en profilaxis.** El uso de oseltamivir disminuye en 63% la proporción de familiares y contactos sanos que desarrollan posteriormente FLU. Ha sido aprobado para estos fines<sup>75,76</sup>.

**Uso de oseltamivir en tratamiento.** Oseltamivir es efectivo en disminuir la duración de los síntomas en adultos, en un día, con un tiempo de

**Tabla 3. Dosificación de amantadina y rimantadina en profilaxis y tratamiento de infección por virus FLU A**

Agente antiviral	Edad		
	1- 9 años	10-64 años	> 65 años
Amantadina tratamiento	5 mg/kg /día	100 mg 2 veces al día máx 150 mg	< 100 mg/día
Rimantadina tratamiento	No	A contar 13 años 100 mg dos veces al día	100 mg/día
Amantadina profilaxis	5 mg/kg/día	100 mg/ dos veces dosis al día	< 100 mg/día en dos dosis al día
Rimantadina profilaxis	5 mg/kg/día	100 mg/ en dos dosis al día	100 mg/día

**Tabla 4. Dosis de oseltamivir para profilaxis y tratamiento de infección por virus FLU A**

<b>Dosis profilácticas:</b>		
< 15 kg:	30 mg	c/24 hrs
15-23 kg	50 mg	c/24 hrs
23-40 kg	60 mg	c/24 hrs
> 40 y adultos:	75 mg	c/24 hrs
<b>Dosis terapéuticas:</b>		
< 15 kg:	30 mg	c/12 hrs
15-23:	45 mg	c/12 hrs
24-40:	60 mg	c/12 hrs
> 40 y adultos:	75 mg	c/12 hrs

ganancia en retorno a las actividades, de medio día<sup>71</sup>. En niños reduce en forma significativa el tiempo de resolución de enfermedad con diagnóstico clínico y con FLU confirmada (entre 10 y 26%)<sup>77</sup>. La reducción aumenta de 14 a 28% si se trata de niños bajo 3 años de edad, comparados con aquellos entre 1 y 2 años. En pacientes con asma bronquial la reducción en el tiempo de resolución no es estadísticamente significativo<sup>77</sup>.

Oseltamivir reduce el tiempo de retorno a las actividades normales en 40% de los casos, y reducción en la duración y severidad de la tos, en 42%. En relación a las complicaciones post FLU, oseltamivir reduce la incidencia de OMA en 50%, especialmente en niños bajo 5 años de edad, con un número necesario de tratar (NNT) = 5.

En infecciones por FLU B, oseltamivir demostró reducción en la mediana de la duración de síntomas, pero no es significativamente diferente con respecto a placebo en reducir el tiempo de resolución de enfermedad y retorno a las actividades normales.

Para obtener resultados significativos oseltamivir debe ser iniciado antes de las 48 horas de iniciada la sintomatología<sup>63</sup>.

El uso de oseltamivir en el tratamiento de neumonía por virus FLU mejora la eficacia de los antibacterianos y la resolución de la enfermedad en pacientes con alto riesgo de complicaciones y mortalidad<sup>78</sup>.

#### *Uso de antivirales en situaciones especiales*

**Compromiso del SNC.** En ENA que es la complicación más grave pero menos frecuente, el tratamiento es de soporte y manejo intensivo. La amantadina fue usada en algunos casos, por su buena disponibilidad oral y penetración al LCR. Dado que no ha sido posible el aislamiento viral del virus FLU en LCR y no se han descrito propiedades anti-inflamatorias a amantadina, la

indicación de este antiviral no tiene una clara justificación<sup>35</sup>. Los últimos casos comunicados en Japón y E.U.A. fueron tratados con oseltamivir y tampoco ha ido posible demostrar la presencia de oseltamivir carboxilato en el LCR después de su administración. Con el uso de corticoesteroides intravenosos e IgG en altas dosis disminuyó la mortalidad de 30 a 15% en Japón<sup>32</sup>.

**Pacientes sometidos a trasplantes.** Los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos tienen un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. Los estudios realizados en pacientes con trasplantes renales, hepáticos y cardíacos, han relacionado la infección con rechazo del injerto, por lo que la prevención y manejo de la infección es muy importante. Debe repararse en que la inmunización no se indica a todos los candidatos y que la vacuna genera un título de anticuerpos menor que en la población general.

El mayor riesgo de complicaciones lo tienen los sometidos a trasplantes cardíacos y trasplantes de precursores de médula ósea, en la etapa precoz del prendimiento del injerto. En pacientes sometidos a trasplantes renales las complicaciones son neumonía y compromiso del SNC, alcanzando una mortalidad de 20%. En trasplantes hepáticos se asocia a falla hepática, y en pacientes con trasplantes corazón-pulmón, a neumonía y bronquiolitis obliterante. El virus FLU es capaz de desencadenar mecanismos de rechazo, con la estimulación de IL-1, IL-6, IL-8 y FNT- $\alpha$ <sup>79</sup>.

Los casos de FLU se deben tratar con fármacos antivirales por un período de 10 a 14 días.

En relación a profilaxis hay estudios con el uso de oseltamivir en pacientes oncológicos durante el período de brote con buena tolerancia y eficacia. El uso de bloqueadores M2 e INA en inmunocomprometidos por períodos prolongados, genera aparición de resistencia cuya consecuencia epidemiológica aún no es conocida<sup>80</sup>.

### Uso de antivirales en períodos de epidemia

La indicación de antivirales como profilaxis, en ausencia de la disponibilidad de vacuna, debe estar enfocada en los siguientes grupos<sup>63</sup>:

- Población con factores de riesgo conocidos como edad sobre 65 años, diabéticos, pacientes con enfermedades renales crónicas, cardiopatías o con enfermedad pulmonar crónica.
- Niños sobre 6 meses de vida y hasta 24 meses de vida.
- Personal de salud que participa en la atención directa de pacientes.
- Brotes en lugares cerrados como asilos de ancianos.

### Uso de antivirales en pandemias

En caso de una eventual pandemia el virus circulante debiera ser FLU A por la alta capacidad de recombinación que tiene. Amantadina y rimantadina tienen acción contra este virus, pero la limitante al uso masivo de estos antivirales es la disponibilidad de un *stock* suficiente y, en el caso específico del subtipo H5N1, la resistencia descrita a amantadina<sup>4,80</sup>.

El uso profiláctico de fármacos antivirales no sería de utilidad en términos de impacto en la comunidad si no puede ser recibido por un alto porcentaje de la población; sí estaría indicado en los grupos de alto riesgo:

- Contactos de los primeros casos identificados con cepa pandémica, en un intento por controlar el brote.
- Grupos esenciales estratégicos como Primer Mandatario, personeros de gobierno, personal de salud, policía, otros.
- Contactos de pacientes en riesgo como inmunocomprometidos, enfermos con patología pulmonar.

En el caso de una pandemia, oseltamivir es la alternativa de elección como tratamiento. Los grupos que deberían recibir tratamiento son aquellos que desarrollan FLU grave, es decir todas aquellas personas que requieran de hospitalización. Los grupos tradicionales en riesgo, como son los niños bajo 2 años de edad, adultos sobre 65 años de edad y pacientes con enfermedad crónica, no son los únicos que desarrollan enfermedad grave; durante una pandemia de FLU se agregan niños y adultos sanos, debido a la virulencia del nuevo virus y a la ausencia de inmunidad en la población<sup>81,82</sup>. En el caso de uso en contactos, la duración de la terapia es de aproximadamente 10 días desde el inicio del cuadro en el caso índice. El uso en grupos esenciales estratégicos debería mantenerse durante el pico de circulación del virus, que es de 8 a 10 semanas.

Se espera que la tasa de incidencia semanal de FLU durante una pandemia sea de 500/100.000 habts, lo que significa que aproximadamente 75.000 personas consultarían semanalmente por síntomas de FLU<sup>83</sup>.

Si el virus circulante es sensible tanto a amantadina como a oseltamivir, deberá preferirse la primera por su costo. En caso de no contar con un *stock* suficiente de amantadina, la estrategia ideal para reducir el impacto de la pandemia es el uso profiláctico, especialmente en niños, quienes son responsables de la diseminación a adultos, con lo que se reduce la transmisión y la posibilidad de generar resistencia viral<sup>84</sup>.

### Conclusiones

Influenza es una enfermedad altamente transmisible. Dada la variabilidad de reservorios que existe y la posibilidad de intercambio antigénico entre subtipos de diferentes especies, el riesgo de pandemia existe. Los casos de FLU aviar transmitidos a humanos en Vietnam y Tailandia, generaron una alerta internacional, con constitución de equipos multidisciplinarios a nivel local, para trabajar en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Estas recomendaciones fueron actualizadas tanto en escenarios inter-epidémicos como pandémicos.

Entre las medidas de prevención en periodos epidémicos, el aumento de la cobertura de vacunación a grupos en riesgo como son los lactantes entre 6 y 24 meses de edad, permite un control en la propagación de la enfermedad a otros grupos en riesgo y a adultos sanos. En caso de una pandemia, por la no disponibilidad de una vacuna oportuna contra la cepa pandémica circulante, no será aplicable esta alternativa en nuestro país.

Los fármacos antivirales deben ser indicados en casos graves de FLU y en pacientes en riesgo, especialmente en inmunocompromiso, por la posibilidad de generar resistencia, dada la excreción prolongada que presenta este grupo. Los fármacos antivirales también son efectivos en el control de brotes, disminuyendo de esta manera la diseminación. Se recomienda mantener un *stock* de oseltamivir, basados en el antecedente de que la cepa de influenza aviar H5N1 es resistente a amantadina, por lo que oseltamivir se perfila como el antiviral más efectivo frente a una cepa pandémica.

La quimioprofilaxis en caso de pandemia estará indicada en situaciones puntuales y en grupos específicos, ya que el uso masivo de la población es inaplicable, considerando que ésta debe ser

administrada durante todo el período que circule el virus FLU.

## Resumen

Influenza (FLU) es una enfermedad aguda, altamente transmisible, que evoluciona en brotes anuales. La diversidad de los reservorios naturales y la capacidad de reordenamiento genético del virus FLU A, hacen que el potencial de pandemia por una nueva cepa esté presente. Las medidas de prevención incluyen el uso de vacunas inactivadas, las que están indicadas en lactantes entre 6 a 24 meses de vida, pacientes con enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas, pacientes inmunocomprometidos, adultos sobre 65 años de edad, personal de salud y mujeres embarazadas. La vacuna atenuada nasal tiene indicación restringida a los grupos de edad entre 5 y 49 años. La profilaxis con fármacos antivirales está indicada en brotes y contactos de pacientes con factores de riesgo. El manejo considera el uso de fármacos antivirales en los casos graves. Ante una eventual pandemia se deben reforzar las medidas de prevención y hacer un uso racional de antivirales, tanto en profilaxis como en tratamiento.

## Bibliografía

- 1.- Oxford J S, Sefton A, Jackson R, Innes W, Daniels R S, Johnson N P A S. World War I may have allowed the emergence of "Spanish" Influenza. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 111-14.
- 2.- Sarubbi F. Influenza. A historical perspective. *South Med J* 2003; 96: 735-36.
- 3.- Nicholson K, Wood J, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362:1733-1745.
- 4.- Peiris J, Yu C, Cheung C, Ng W, Nicholls J, Ng T et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004, 363: 617-19.
- 5.- Hien T, Liem N, Dung N, San L, Mai P, Chau N et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350:1179-88.
- 6.- Moorman J. Viral characteristics of influenza. *South Med J* 2003; 96: 758-61.
- 7.- Zambon M. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol* 2001; 11:227-41.
- 8.- Fouchier R, Osterhaus A, Brown I. Animal influenza virus surveillance. *Vaccine* 2003; 21: 1754-57.
- 9.- Kaye D, Pringle CR. Avian influenza viruses and their implication for human health. *Clin Infect Dis* 2005; 40:108-12.
- 10.- James S, Corper AL, Basler CF, Taubenberger JK, Palese P, Wilson IA. Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science* 2004; 303(5665): 1866-70.
- 11.- Gamblin SJ, Haire LF, Russell RJ, Stevens DJ, Xiao B, Ha Y et al. The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. *Science* 2004; 303(5665): 1838-42.
- 12.- Treanor J, Glezen W, Reisinger K. Influenza: new options for prevention and treatment. *Infect Med* 2002;19:66-71.

- 13.- Matrosovich M, Klenk H. Natural and synthetic sialic acid-containing inhibitors of influenza virus receptor binding. *Rev Med Virol* 2003; 13: 85-97.
- 14.- Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the hemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004; 431: 703-7.
- 15.- Olshaker J. Influenza. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 353-61.
- 16.- Neuzil K M, Zhu Y, Griffin M R, Edwards K M, Thompson J M, Tollefson JM et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185: 147-52.
- 17.- Muñoz F. Influenza virus infection in infancy and early childhood: *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 99-104.
- 18.- Chiu S, Tse C, Lung Lau Y, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001; 108(4) e63.
- 19.- Navarro-Mari J, Palacios del Valle E, Pérez -Ruiz M, De la Rosa M. The impact of influenza virus on hospitalizations in infants younger than two years old during epidemics of respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 959- 63.
- 20.- Neuzil K, Mellen B, Wrigth P, Mitchel E, Griffin M. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000, 34: 225-31.
- 21.- Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics?. *Lancet Infet Dis* 2004; 4 (2): 75-83.
- 22.- Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Meurman O, Viljanen MK. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 94-9.
- 23.- Quach C, Piché-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implications for vaccine strategy. *Pediatrics* 2003; 112 (3) e197-201.
- 24.- Oliveira E, Mark P, Colice G. Influenza pneumonia a descriptive study. *Chest* 2001; 119: 1717-23.
- 25.- Rabagliati R, Gaete P, Pérez C, Labarca J. Influenza y embarazo. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 393-5.
- 26.- Neuzil K M, Reed G W, Mitchel E F, Simonsen L, Griffin M R. Impact of influenza on acute acute hospitalization in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148 (11): 1094-102.
- 27.- Peltola V, McCullers J. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S87-97.
- 28.- Beading C, Slifka M. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 185-91.
- 29.- O'Brien K L, Walters M I, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 784-9.
- 30.- Neuzil K M, Wright P F, Mitchel E F, Griffin M R. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137( 6): 856-64.
- 31.- Subbarao K. Influenza viruses. Long S, Pickering L, Prober C. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. 2003 Churchill Livingstone, Philadelphia: p 1159- 66.
- 32.- Sazgar M, Robinson J, Chang A, Sinclair D. Influenza B acute necrotizing encephalopathy: a case report and

- literature review. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 396-7.
- 33.- Grose C. The puzzling picture of acute necrotizing encephalopathy after influenza A and B virus infection in young children: *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 253-4.
  - 34.- Maricich S, Neul J, Lotze T, Cazacu A, Uyeki T, Demmler G et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics*. 2004; 114:e 626-633.
  - 35.- Weitkamp J, Spring M, Brogan T, Moses H, Wright P. Influenza A virus associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 259-63.
  - 36.- Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, Patoomanunt P, Anthanont P, Auwanit W et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004, 10 (7): 1321-4.
  - 37.- German V. Avian influenza virus infection in children in Vietnam and Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (8): 793-4.
  - 38.- Trampuz A, Prabhu R, Smith T, Baddour L. Avian influenza: a new pandemic threat. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 523-30.
  - 39.- Storch G. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:77-84.
  - 40.- Uyeki T. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164-77.
  - 41.- Ellis J, Zambon M. Molecular diagnosis of influenza. *Rev Med Virol* 2002; 12: 375-89.
  - 42.- Kitler M E, Gavino P, Lavanchy D. Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine* 2002; 20: S5-S14.
  - 43.- Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 1776-79.
  - 44.- Nichol K. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21: 1769- 75.
  - 45.- Bridges C, Harper S, Fukuda K, Uyeki T, Cox N, Singleton J. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(RR08): 1-36.
  - 46.- Palese P, Garcia- Sartre A. Influenza vaccines: present and future. *J Clin Invest*. 2002; 110 (1): 9- 13.
  - 47.- Neuzil K M, Dupont W D, Wright P F, Edwards K M. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 733- 40.
  - 48.- Edwards K M, Dupont W D, Westrich M K, Plummer W D JR, Palmer P S, Wright P F. Randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169: 68-76.
  - 49.- Belshe R B, Mendelman P M, Treanor J, King J, Gruber W C, Piedra P et al. Efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
  - 50.- Belshe R B, Gruber W C, Mendelman P M, Cho I, Reisinger K, Block S L et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136:168-75.
  - 51.- Nichol K L, Mendelman P M, Mallon K P, Jackson L A, Gorse G J, Belshe R B et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:137-44.
  - 52.- Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (2): 138-44.
  - 53.- ACIP. Using live-attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52 (N° RR-8): 1-36.
  - 54.- Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen R T, Linder T et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350 (5): 896-903.
  - 55.- Conne P, Gauthey L, Vernet P, Althaus B, Que J V, Finkel B et al. Immunogenicity of trivalent subunit versus virosome-formulated influenza vaccines in geriatric patients. *Vaccine* 1997; 15: 1675-9.
  - 56.- Herzog C, Metcalfe IC, Schaad UB. Virosome influenza vaccine in children. *Vaccine* 2002; 20: B24-8.
  - 57.- Kanra G, Marchisio P, Feiterna-Sperling C, Gaedicke G, Lazar H, Durrer P et al. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome - adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 300-6.
  - 58.- Stephenson I, Nicholson K, Wood J, Zambon M, Katz J. Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 1499-509.
  - 59.- Webby R J, Pérez D R, Coleman JS, Guan Y, Knight J H, Govorkova E A et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* .2004, 363: 1099-103.
  - 60.- van Essen G A, Palache A M, Forleo E, Fedson D S. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21: 1780-85.
  - 61.- Webby R J, Webster R G. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003; 302 (5650):1519-22.
  - 62.- Fedson SD. Pandemic influenza and the global vaccine supply. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1552-61.
  - 63.- Harper S, Fukuda K, Uyeki T, Cox N, Bridges C. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-40.
  - 64.- Molrine D, Hibberd P. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 273-305.
  - 65.- Tasker S A, Treanor J, Paxton W, Wallace M. Efficacy of influenza vaccination in HIV- infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 131 (6): 430-3.
  - 66.- Monto A. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21:1796-800.
  - 67.- Suzuki H, Saito R, Masuda H, Oshitani H, Saito M, Sato L. Emergence of amantadine resistant influenza A viruses: epidemiological study. *J Infect Chemother* 2003, 9839. 195-200.
  - 68.- Schmidt A. Antiviral therapy for influenza. A clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004; 64: 2031-46.
  - 69.- Osondu-alilonu N, Gross P. Influenza virus: the recurring, re-emerging infection. *Curr Treat Options Infect Dis* 2003; 5: 129-36.
  - 70.- Jefferson T O, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and

- treating influenza A in adults. *Cochrane Database System Rev* 2002; 2: CD 0011169.
- 71.- Noyola D. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients. *Pediatr Drugs*. 2003; 5 (2): 125-31.
- 72.- Gubareva L. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res* 2004; 103: 199-203.
- 73.- McKimm-Breschkin J L. Resistance of influenza virus to neuraminidase inhibitors: a review. *Antiviral Res* 2000; 47: 1-17.
- 74.- Cooper N, Sutton A, Abrams K, Wailoo A, Turner D. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Br Med J* 2003; 326 (7401): 1235.
- 75.- Welliver R, Monto A S, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts randomized controlled trials. *JAMA* 2001, 285: 748-54.
- 76.- Jefferson T, Demicheli V, Ddeeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database System Rev* 2002; 1. Update Software, Oxford.
- 77.- Matheson N J, Symmonds–Abrahams M, Sheik A, Shepperd S, Harnden A. Neuraminidase inhibitors and treating influenza in children. *Cochrane Database System Rev* 2003; 3. CD002747.
- 78.- McCullers J. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J Infect Dis* 2004; 190: 519-26
- 79.- Vilchez R A, Fung J, Kusne S. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 177-82.
- 80.- Moscona A. Oseltamivir- resistant influenza? *Lancet* 2004; 364: 733-734
- 81.- Hayden F. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S262-9.
- 82.- Oxford J, Bossuyt S, Balasingam S, Mann A, Novelli P, Lambkin R. Treatment of epidemic and pandemic influenza with neuraminidase and M2 proton channel inhibitors. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1-14.
- 83.- Longini I, Halloran E, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 623-33.
- 84.- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65.

Correspondencia a:  
Leonor Jofré Morales  
ljofre@ns.hospital.uchile.cl