



Avances terapéuticos en el tratamiento del virus influenza y posibles beneficios en el paciente alérgico

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Las infecciones virales representan un grave problema de salud pública, no sólo por la elevada morbilidad y mortalidad que ocasionan, sino por las repercusiones socioeconómicas que acarrea su tratamiento, así como el ausentismo escolar y laboral que de ellas deriva.

Entre las infecciones virales frecuentes, se encuentra la del virus influenza A y B cuyos síntomas principales son inicio súbito de fiebre, cefalea, adinamia, disfagia, anorexia, escalofríos, mialgias, artralgias y tos seca. En los niños puede acompañarse de síntomas gastrointestinales, otitis media, croup y miositis.

El virus de la influenza es altamente infeccioso y se disemina por vía aérea con un periodo de incubación entre 1 y 4 días ocasionando postración importante. Aunque la recuperación sobreviene 3 a 4 días después del inicio en casos no complicados, la debilidad, la fatiga y la tos pueden persistir por más de una semana.

Son complicaciones frecuentes la neumonía viral, bacteriana y mixta las cuales dan un alto índice de mortalidad principalmente en ancianos, niños pequeños y pacientes con enfermedades debilitantes. Las epidemias siguen patrones episódicos (cada 3 ó 4 años), aunque los casos esporádicos ocurren frecuentemente en años de no epidemia. En el hemisferio norte se presenta entre noviembre y abril. El diagnóstico preciso se basa en el aislamiento e identificación del virus o en la elevación de los títulos de anticuerpos específicos al inicio de la enfermedad y 2 ó 3 semanas después. El virus de la influenza es encapsulado y de genoma RNA segmentado de una sola cadena.

El virión tiene 8 proteínas estructurales, entre las cuales se encuentran dos antígenos internos estables: la nucleoproteína y la proteína de la matriz y dos glicoproteínas de superficie antigénicamente variables: la hemaglutinina y la neuraminidasa. La variación antigénica es anual. Se conocen 13 subtipos de hemaglutinina y 9 de neuraminidasa. La neuraminidasa, pro-

mueve el anclaje del virus y penetración a la célula del huésped, por lo que es esencial para la replicación y diseminación viral. Los anticuerpos dirigidos contra la neuraminidasa, no neutralizan la infectividad, pero restringen los múltiples ciclos de replicación atenuando así la enfermedad.

Para la síntesis de antígenos vírales, la nucleoproteína es la primera en aparecer en el núcleo de la célula, la hemaglutinina y neuraminidasa en el citoplasma. Tardíamente durante la infección los antígenos se detectan en la superficie celular. Dado que el epitelio ciliado que rodea a los cornetes nasales es el primer sitio de replicación para el virus de la influenza, la inmunofluorescencia es la técnica preferida por su rapidez para un diagnóstico temprano. Las mejores muestras se obtienen en los primeros 3 ó 4 días de iniciada la infección y los resultados pueden reportarse en una o dos horas.

La infección viral es la principal causa de sibilancias en los niños y crisis de asma. En el paciente alérgico dichas infecciones revisten mayor importancia, dado que favorecen en individuos genéticamente susceptibles la sensibilización hacia el agente infeccioso y hacia otros alérgenos comunes.

En un estudio reciente en niños con asma e hiperreactividad bronquial realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, se tomaron muestras de secreciones nasales a 168 sujetos pediátricos efectuando la identificación viral por inmunofluorescencia directa. La identificación viral fue positiva en el 62% de pacientes, siendo el virus influenza A la primera causa de sibilancias en el grupo de escolares (36%) y adolescentes (32%), y la segunda causa en el grupo de preescolares (21%), sólo estando precedido por el virus sincitial respiratorio. En cuanto a la frecuencia de identificación viral por padecimientos, se encontró el mayor porcentaje de aislamiento en pacientes con asma y rinitis alérgica (31%), pacientes con hiperrespuesta de vía aérea y sinusitis (60%) y en pa-



cientes con hiperrespuesta de vía aérea (24%) encontrándose en este último grupo en el mismo porcentaje el virus sincitial respiratorio. En el 6% del total de pacientes el virus se asoció a otros virus como parainfluenza 3, sincitial respiratorio y adenovirus.

Los dermatofagoides constituyeron la principal causa de sensibilización en los pacientes con rinitis alérgica y asma (68%). El hecho de que el virus influenza A haya sido el identificado con mayor frecuencia fue un hallazgo interesante, ya que se ha descrito que el dermatofagoides a través de sus proteasas, potencia la infectividad y propagación del virus influenza A.

Dada esta asociación, rutinariamente se recomienda por algunos pediatras y alergólogos la vacunación anual parainfluenza en pacientes alérgicos que cursan con asma de difícil control.

El uso de antivirales como amantadina y rimantadina se limita en la infección de vías aéreas superiores, dada la resistencia viral, los efectos tóxicos (alucinaciones, confusión, delirio, livedo reticularis, edema de miembros inferiores) y su administración por vía oral. Actualmente se dispone de antivirales que pueden ser utilizados en la profilaxis y el tratamiento con respuesta rápida, utilizando dosis muy bajas y aplicadas en forma local, como son la ribavirina en aerosol nasal y zanamivir para inhalación oral. Para ninguna de las dos se ha reportado desarrollo de resistencia viral. El atomizador y diskhaler respectivamente, aseguran concentraciones locales superiores, con dosis mucho menores a las requeridas por vía sistémica y excelente respuesta y tolerabilidad aun en niños, siempre y cuando sean utilizados en los primeros dos días de iniciados los síntomas. Dada la elevada solubilidad de las partículas de los fármacos y que se aplican localmente en la mucosa nasofaríngea, se acelera la penetración del epitelio ciliar, sitio blanco de la replicación viral, actuando directamente en el tejido infectado del tracto respiratorio. Ambas sustancias reducen la duración y severidad de los síntomas, así como la incidencia de complicaciones, sobre todo en ancianos.

La ribavirina ha sido utilizada para virus como parainfluenza, influenza A y B y herpes y está bajo evaluación para adenovirus, pero tiene su mayor efecto terapéutico para el virus sincitial respiratorio. La toxicidad hematopoyética reversible a la cual se ha asociado, no se describe cuando se usa en aerosol.

El zanamivir es un inhibidor selectivo de la neuraminidasa de la influenza A y B, por lo tanto inhibe la replicación y diseminación viral, presentando como único efecto secundario, reportes aislados de broncoespasmo que pudieran deberse a la hiperreactividad bronquial inherente a cualquier infección de vías aéreas superiores de origen viral.

Ambos medicamentos dada la facilidad de su administración y su excelente tolerabilidad, representan una herramienta terapéutica para pacientes alérgicos, pudiendo interrumpir en forma indirecta la progresión de la cascada inflamatoria generada por la infección viral, cuya manifestación final es la broncoconstricción, permitiendo reincorporar rápidamente al paciente a sus actividades cotidianas; además pueden prevenir la infección si son usados tempranamente como profilaxis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature* 1983; 303: 41-1.
2. Balows A, Hausler WJ, Isenberg HD et al. *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiol 1991: 868-903.
3. Morfin BM, López GT, Navarrete NCh et al. Early viral identification in children with asthma, rhinitis and airway hyperreactivity. Abstract #91. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 122.
4. Busse WW. The role of respiratory infections in asthma. In: *From genetics to quality of life*. XVth World Congress of Asthmology, Montpellier. Hogrefe & Huber Publishers 1996; 99-101.
5. Akaike T, Maeda H, Maruo K, Sakata Y y cols. Potenciación de la infectividad y patogenia del virus de influenza A por una proteasa del ácaro del polvo casero. *J Infect Dis* 1994; 170: 1023-6.