

Influenza: ¿Por qué la necesidad de una vacuna tetravalente contra la influenza?

M Hernández,* G Barahona,** N González,*^{***} P Palacio**

RESUMEN

El virus de la influenza ha acompañado a la humanidad desde la antigüedad causando grandes epidemias y pandemias como la más reciente ocurrida en el 2009 (H1N1) que causó 575,000 muertes. Es una de las enfermedades más contagiosas por su alta capacidad de mutación (Drift y Shift antigénicos) afectando mayormente a los extremos de la vida (< 5 años y > 65 años). Los picos de influenza ocurren en México entre Noviembre y Mayo, pero en promedio es más frecuente encontrarlos entre Enero o Febrero. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo a la edad y de acuerdo a las comorbilidades. El método más eficaz para prevenir la infección es la vacunación anual. Sin embargo, dado los patrones epidemiológicos de los últimos años donde han aparecido la influenza B Yamagata o Victoria, donde en períodos anuales previos no hay concordancia de hasta un 50-75% de los casos de influenza B reportados, y donde el impacto de la enfermedad por influenza B es más notorio en menores de 6 años, se hace necesario incluir una vacuna tetravalente que contenga dos hemagglutininas A y las dos hemagglutininas B.

Palabras clave: Vacuna, influenza, tetravalente.

ABSTRACT

The influenza virus has accompanied humanity since ancient times causing major epidemics and pandemics as the most recent occurred in 2009 (H1N1) that caused 575,000 deaths. It is one of the most contagious diseases by its high mutation capacity (antigenic Drift and Shift) mostly affect the extremes of life (< 5 years and > 65 years). The peaks of influenza occur in Mexico from November to May, but on average are more often in January or February. Clinical manifestations vary according to age and comorbidities. The most effective method to prevent infection is annual vaccination. However, given the epidemiological patterns of recent years which have appeared influenza B Yamagata and Victoria, where there is no concordance in previous annual periods up to 50-75% of cases of influenza B reported. Additionally, where the impact of influenza B disease is most evident in children under 6 years is necessary to include a quadrivalent vaccine containing two hemagglutinin A and two hemagglutinins B.

Key words: Vaccine, influenza, tetravalent.

* Infectólogo Pediatra.

** Pediatra.

*** Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La palabra influenza se deriva del latín *influo*, que significa «fluir dentro». El virus de la influenza pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* (del griego *myxa* = moco), tiene un único ARN (ácido ribonucleico) segmentado de 120 nm de sentido negativo.¹

Se describen tres tipos (A, B y C), se distinguen por diferencias antigénicas en dos proteínas internas, nucleoproteínas (np) y proteínas de la matriz 1 (m1). Existen muchos reservorios para los diferentes tipos de influenza, en el caso del tipo A, las aves acuáticas son el reservorio. Otros huéspedes que podemos mencionar: cerdos, ballenas, caballos y humanos. Los tipos B y C son predominantemente patógenos humanos. La influenza tipo C infecta humanos y cerdos, y produce casos esporádicos de enfermedad respiratoria leve.^{1,2}

El virus de influenza A puede vivir en los lagos hasta cuatro días a temperatura de 22 °C y por más de un mes a 0 °C. En una superficie lisa o manija puede durar 10 horas, y en las manos hasta cuatro horas, sin embargo, múltiples fómites pueden ser vehículos para la infección por influenza.

Los virus de influenza A se subdividen en subtipos basados en los antígenos de superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (N).

- 18 subtipos de HA (H1-H18) y 11 subtipos de NA (N1-N11). Lo que resulta en múltiples combinaciones y por tanto potenciales subtipos.¹

Las combinaciones más comunes de subtipos de influenza contienen las hemaglutininas 1, 2 y 3 y las neuraminidasas 1 y 2. Por tanto, H3N2 y H1N1 son los subtipos más prevalentes que infectan a los humanos.³

HISTORIA

- 1889: gripe rusa o asiática (A H2N2) causó la muerte de un millón de personas.
- 1918: influenza española (H1N1) causó 30-40 millones de muertes alrededor del mundo.
- 1957: asiática (H2N2) causó 1-2 millones de muertes.
- 1968: (H3N2) causó 700,000 a un millón de muertes.
- 1977: rusa (H1N1) causó un millón de muertes.
- 2009: porcina (A H1N1) causó 575,000 muertes.

CICLO DE VIDA

El virus de influenza se une al receptor de HA en la superficie de la membrana celular de la célula huésped, se une al ácido siálico en la penúltima galactosa: α 2, 3 (aves) que se encuentra en bronquios terminales y al-

véolos; y α 2, 6 (humanos) en tracto respiratorio superior. Los virus influenza de los cerdos reconocen ambos receptores (aves y humanos), lo cual explica por qué los cerdos son buenos organismos mezcladores para virus aviar y humano.¹

Luego del acoplamiento, el virus entra a la célula en forma de endosoma favorecido por un pH ácido (5-6), que desencadena la fusión de las membranas virales y endosómicas. El ambiente ácido abre los canales iónicos M2 que actúan como un canal iónico selectivo de protones. Al abrir los canales M2 acidifica el núcleo viral, permitiendo la liberación de vRNPs (ribonucleótidos virales) al citoplasma de la célula huésped. Luego los vRNPs son transportados al núcleo, donde la transcripción y replicación del genoma viral se lleva a cabo. Los recién formados vRNPs dejan el núcleo, luego se forman partículas virales que subsecuentemente dejan la célula. La NA facilita la liberación del virus de las células infectadas removiendo el ácido siálico de la proteína viral HA. Lo que ocasiona una tormenta inmunológica a nivel pulmonar con una respuesta inflamatoria importante y todo esto favorece la infección con patógenos bacterianos principalmente *S. pneumoniae* y *S. aureus*.¹

La HA y la NA son críticas para la virulencia, y son los objetivos mayores de los anticuerpos neutralizantes. La HA se une a las células epiteliales, permitiendo la infección celular y la neuraminidasa escinde la unión que mantiene a los viriones a la superficie celular, permitiendo la diseminación de la infección.⁴

INMUNIDAD A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA

La inmunidad de la infección por influenza está mediada por anticuerpos locales y sistémicos así como por la respuesta celular citotóxica de células T. La primera línea de defensa está mediada por el sistema inmune innato.

La infiltración de neutrófilos y monocitos/macrófagos a los pulmones ocurre durante las etapas iniciales de infección, seguido por el reclutamiento de células específicas para influenza B y T. Las células B secretan anticuerpos para neutralizar el virus y la secreción local de inmunoglobulina A es un factor importante en la resistencia natural a la infección en el tracto respiratorio superior.¹

La producción de anticuerpos contra HA es un paso crítico para la neutralización viral, mientras que los anticuerpos contra NA son responsables de inhibir la liberación de virus de la célula (por tanto previniendo la diseminación de la infección).¹

Los linfocitos CD8 citotóxicos específicos (LCT) contra la influenza promueven la eliminación del virus y la recuperación del huésped por la producción de citoquinas, incluyendo interferón gamma y la destrucción de

células infectadas por virus. Esta respuesta secundaria mejorada es la base para las estrategias de vacunación basados en *primers* de células T CD8 de memoria para promover la eliminación temprana del virus.¹

La RNA polimerasa carece de mecanismos de revisión de errores, por tanto los *drift* antigénicos ocurren cada año y son suficientes para asegurar una población susceptible.³

El virus de la influenza A es genéticamente lábil, con tasas de mutación de 300 veces mayores en comparación con otros virus. Los virus sufren continuamente cambios antigénicos (aminoácidos) en HA y menor cantidad en NA. Estos cambios permiten al virus de la influenza escapar de la inmunidad adquirida del huésped y son los responsables de la habilidad de estos virus para causar epidemias anuales.

Los *drift* resultan de mutaciones puntuales que llevan a cambios menores en los antígenos HA y NA, sin resultar en un cambio en el subtipo viral.^{1,4}

Los *shift* antigénicos ocurren cuando hay cambios mayores en HA y NA, dando como resultado la generación de un nuevo subtipo viral. Ocurre de manera infrecuente e impredecible, y ocurre únicamente con influenza A, tienen el potencial de causar pandemias si el nuevo subtipo viral se manifiesta en una población con poca o ninguna inmunidad preexistente.¹

La pandemia del 2009 (H1N1) tiene una combinación genética única de linajes porcinos tanto de Norte América como de Eurasia que no se habían identificado previamente en poblaciones humanas. El gen HA H1N1 del 2009 pertenece al linaje porcino clásico y es antigénico y genéticamente distinto del HA humano contemporáneo del virus de la influenza estacional H1N1.

Como el subtipo H1 de la influenza estacional circula actualmente en los humanos, el virus H1 de origen porcino no es un subtipo nuevo para los humanos, es un virus que saltó de especies (de un huésped animal a un humano). Sin embargo, como la mayoría de humanos no tenían anticuerpos preexistentes del virus pandémico (epítopes HA) la diseminación o transmisión fue posible.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Las epidemias anuales de influenza ocurren en los meses de invierno generalmente (dependiendo de cada región) y en zonas templadas es menos frecuente. Los picos de influenza ocurren en México entre noviembre y mayo, pero en promedio es más frecuente encontrarlas entre enero o febrero. En una determinada comunidad, una epidemia puede durar de cuatro a ocho semanas o más. En el caso de influenza A (H1N1, H3N2), causa brotes anuales, mientras que los brotes de influenza B circulan cada tres o cuatro años (ambos virus pueden circular durante una estación).¹

La forma más común de transmisión es de persona a persona, se producen gotas al toser o al estornudar. Las tasas de ataque anuales son en promedio:

- 10-40% en población pediátrica.
- 15% en la población general.

El periodo de incubación va de uno a cuatro días (promedio 2 días). La excreción viral ocurre desde un día previo a la aparición del primer síntoma hasta la resolución de los síntomas (en los niños < 5 años la excreción puede durar más de 14 días).

En los adultos, la excreción viral dura de 5 a 10 días desde el inicio de los síntomas. El pico máximo ocurre entre el día 1-3 luego de la inoculación y se correlaciona con el grado de fiebre.

Los lactantes tienen el mayor riesgo de hospitalización, los menores de seis meses son hospitalizados: 240-720 x 100,000 niños. De dos a cinco años: 20 x 100,000 niños.⁴

Los menores de cinco años con comorbilidades se infectan en proporción de: 250-500/100,000 niños.

Los niños tienen las tasas más altas de infección pero los adultos mayores tienen las tasas más altas de mortalidad:

- Menores de 5 años: 0.4-100,000 versus 98.3/100,000 adultos mayores de 65 años (la mitad de las muertes ocurre en grupos con factores de riesgo).¹

DEFINICIÓN DE CASO CDC/OPS

- Definición de caso

Persona con fiebre súbita de > 38 °C, síntomas respiratorios, mialgia y cefalea. Criterios de laboratorio para el diagnóstico. Aislamiento del virus: se recomienda un frotis nasofaríngeo o la detección directa del antígeno del virus de la influenza (PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa-tiempo real).⁶

- Presunto: caso que se ciñe a la definición de caso clínico.⁶
- Probable: caso que se ciñe a la definición de caso clínico y está epidemiológicamente vinculado a un caso confirmado por laboratorio.⁶
- Confirmado: caso que se ciñe a la definición de caso clínico y es confirmado en laboratorio.⁶

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

- Transmisión por gotas (a través de gotitas > 5 µm de diámetro) generadas por el tracto respiratorio, a través de la tos, estornudos o hablar.
- Transmisión por contacto, directo o indirecto, a través de la inoculación de la mucosa respiratoria por las manos.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En neonatos y lactantes, la influenza puede comportarse como una sepsis bacteriana, como fiebre sin signos de localización, pobre alimentación, letargia o sin ningún síntoma respiratorio específico, o sólo apnea.

En niños menores es más común que se presente fiebre y síntomas respiratorios superiores (rinorrea, congestión nasal) y tos (90%) (*Cuadro I*).¹

Se han reportado convulsiones febriles en el 5% de los casos.

Otras manifestaciones incluyen síndrome *croup like*, que puede ser más severo que el producido por los virus para influenza, con fiebre alta y más secreciones. El compromiso de la vía aérea es mayor y la principal complicación es la sobreinfección bacteriana.

La neumonía primaria por el virus de la influenza ocurre en el 20% de los casos y la neumonía secundaria ocurre en el 10-50% de los casos, pero la mayoría son episodios leves y se asocian con recuperación completa.

La otitis media ocurre en 3-5% de los casos y se manifiesta de 3-4 días después del inicio de los síntomas respiratorios superiores.

Durante un brote de influenza en niños la fiebre > 38 °C y tos tienen un VPP 83% en adultos 79%.

DIAGNÓSTICO

Las diferentes pruebas diagnósticas las podemos clasificar en:

- Pruebas de detección rápida (como ELISA, IF): tienen como ventaja su rapidez en los resultados (15-30 minutos), con baja sensibilidad (38-53%). Por lo que son únicamente útiles en caso de brotes.
- Cultivos celulares (tradicionalmente considerados como de elección), no óptimos ya que se reportan hasta 15 días después.
- Pruebas moleculares (PCR-RT): prueba ideal. Sensibilidad y especificidad (91 y 99% respectivamente).⁴

Cuadro I. Manifestaciones clínicas.

Síntomas	Frecuencia (%)
Fiebre y calofríos	66
Coriza	32
Cefalea	26
Odinofagia	21
Mialgias	32
Fatiga	52
Náusea y vómito	37
Diarrea	17

TRATAMIENTO

En la actualidad existen dos grupos de medicamentos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*):

- Adamantanos (rimantadina y amantadina): se reporta resistencia > 95%.⁷
- Inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir): buena sensibilidad. La neuraminidasa es la que facilita el desprendimiento del virus de la célula huésped, luego del proceso de reproducción, favoreciendo su posterior movilización de la vía aérea.

La AAP (Academia Americana de Pediatría) recomienda tratamiento para (*Cuadro II*):

- Todos los niños hospitalizados con diagnóstico presuntivo de influenza o con enfermedad grave, complicada y progresiva, independientemente del estado de inmunización contra influenza.
- Todos los niños con diagnóstico presumible de influenza con alto riesgo de desarrollar complicaciones independientemente de la gravedad de presentación.
- Cualquier niño sano con influenza, en quienes el inicio del tratamiento garantice una disminución en la duración de los síntomas.

Cuadro II. Medicamento y dosis recomendada para los medicamentos antivirales.

Medicamento	Tratamiento (5 días)	Quimioprofilaxis (10 días)
Oseltamivir		
Adultos	75 mg bid	75 mg qd
Niños < 12 meses		
Peso corporal:		
≤ 15 kg	30 mg bid	30 mg qd
> 15-23 kg	45 mg bid	45 mg qd
> 23-40 kg	60 mg bid	60 mg qd
> 40 kg	75 mg bid	75 mg qd
Niños de 3 a 12 meses	3 mg/kg por dosis bid	3 mg/kg por dosis qd
Niños de 0 a < 3 meses	3 mg/kg por dosis bid	No se recomienda a menos que la condición clínica sea crítica, ya que hay pocos datos en este grupo de edad
Zanamivir		
Adultos	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) bid	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) bid
Niños (≥ 7 años para tratamiento, 5 años para quimioprofilaxis)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) qd	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) qd

- Se debe considerar el tratamiento en pacientes con influenza sospechada o confirmada previamente sanos, manejados ambulatoriamente, si el tratamiento puede ser iniciado en las primeras 48 horas de inicio de la enfermedad.
- El tratamiento ha demostrado reducir la duración de la influenza no complicada en aproximadamente un día.

Al iniciar el tratamiento en las primeras 24 horas de enfermedad, se reducen los síntomas en 3.5 días (0.5-1.5 días). Ha demostrado reducir la incidencia de neumonía secundaria en 15%, reducción de enfermedad respiratoria en 15%, y otitis media en 31%. Sin embargo, el tratamiento iniciado posterior a las 48 horas del inicio de los síntomas en niños con enfermedad moderada, grave o progresiva puede ser aún beneficioso.⁸

COMPLICACIONES

Todos los pacientes con comorbilidad (enfermedades pulmonares incluyendo pacientes asmáticos, cardiopatías, inmunológicas, renales, neurológicas, obesidad mórbida, además de mujeres embarazadas, poseen alto riesgo de desarrollar complicaciones: sobreinfecciones bacterianas como neumonía y otitis media),¹ son individuos que se enferman con mayor frecuencia, se complican y pueden fallecer, requiriendo aproximadamente del 3-11% hospitalización y 3% ventilación mecánica.⁷

La neumonía viral primaria se ha constatado en aproximadamente 15%, y la secundaria en hasta un 38% siendo los principales patógenos bacterianos *S. aureus*, *S. pneumoniae*.¹

Es necesario vigilar complicaciones como: pericarditis, miocarditis, convulsiones, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré y encefalopatía en el 6-20%.¹

La miositis aguda generalmente se presenta en fase de convalecencia y produce dolor severo en ambas piernas, dificultad en la deambulación, con elevación de la CK pudiendo condicionar la aparición de falla renal aguda secundaria a rhabdomiólisis. Se puede presentar con la hemaglutinina B.

PREVENCIÓN

La mejor manera de prevención contra la enfermedad es la vacunación. Las vacunas contra la influenza actuales son trivalentes (H1N1, H3N2, B [Yamagata]), éstas son fracciones de virus o por virus vivos atenuados (inhala-da) las cuáles, tienen indicaciones precisas. Ya que a partir de la pandemia «española» de 1918 se empezó a trabajar con el objeto de tener una vacuna contra este virus, evolucionando de 1933 a la fecha de una vacuna monovalente hasta la actualidad con una vacuna tetravalente (Figura 1).⁹

La enfermedad respiratoria producida por el virus de la influenza A, B y raramente C presenta reportes anuales a nivel mundial donde el 5 – 10% de los adultos se ven afectados por infecciones del tracto respiratorio superior por influenza, el 20 – 30% de los niños presentan influenza anualmente, 3 a 5 millones de casos de enfermedad severa con una mortalidad de 250,000 a 500,000 casos.

En México durante los primeros meses del año 2014 la curva epidemiológica de la influenza incrementó su morbilidad. Como se ve en la figura 2.

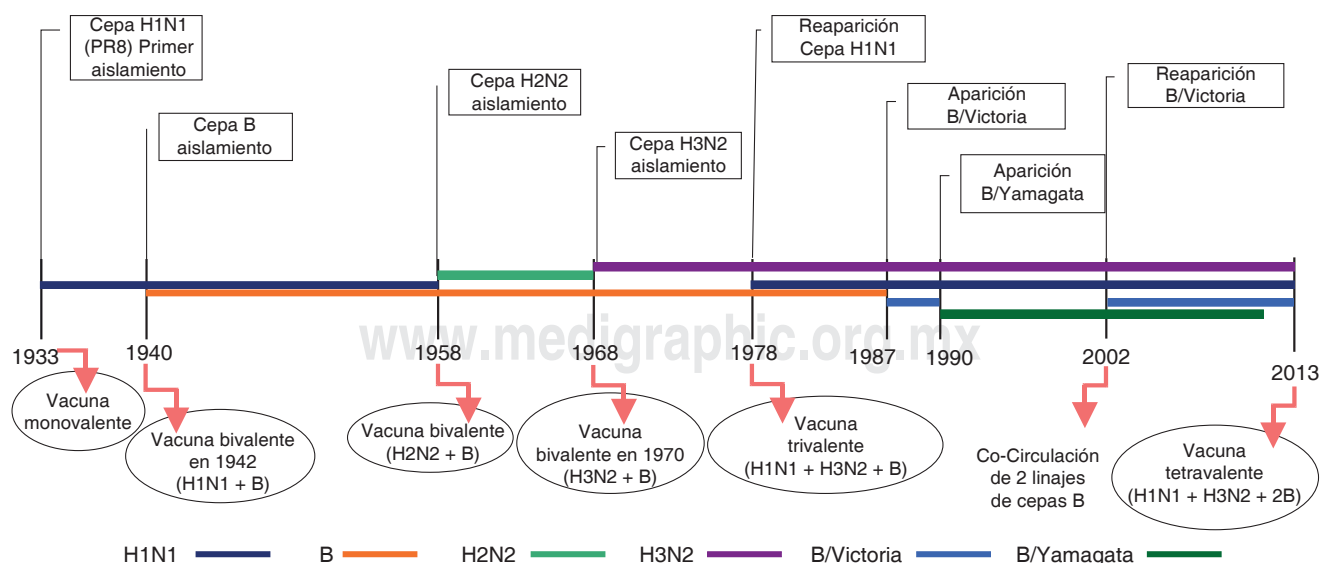
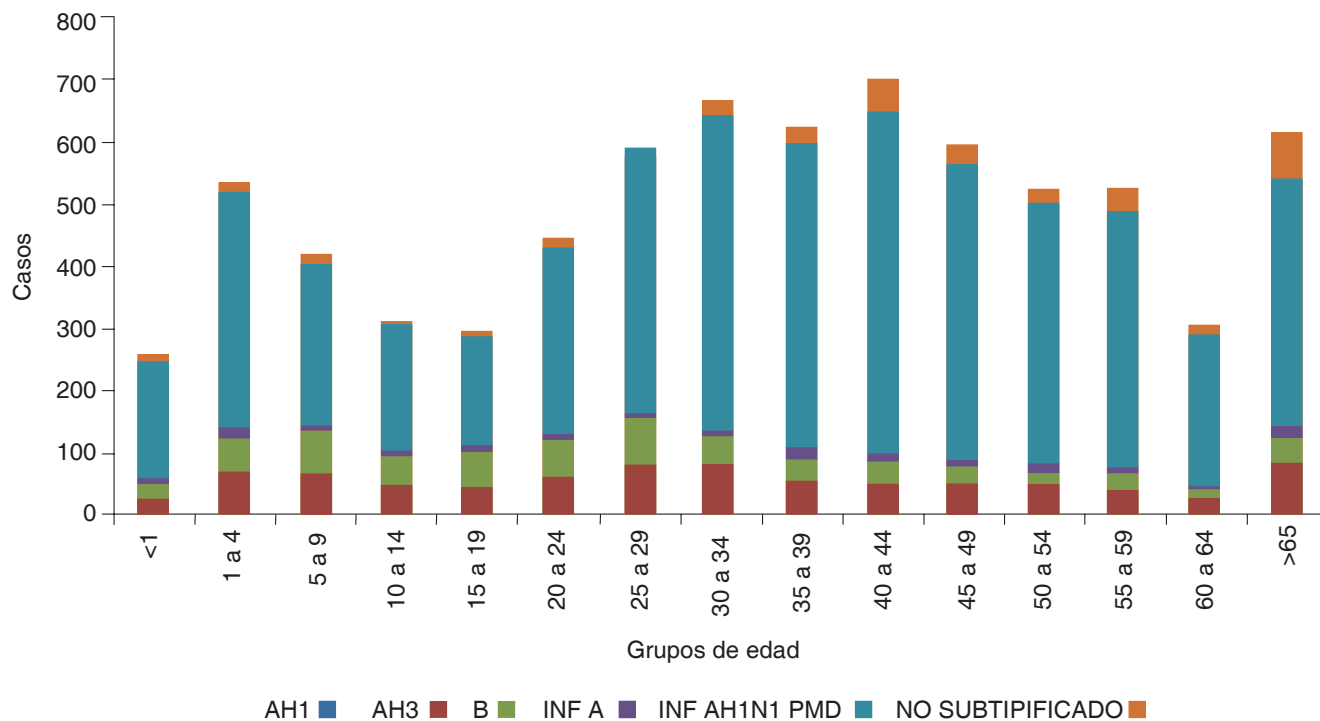


Figura adaptada de Hannoun, Expert rev. Vaccines 12(9), 1085-1099 (2013).

Figura 1. Evolución constante y rápida del virus de influenza: Las vacunas deben evolucionar paralelamente para mantener el nivel de protección.



Información hasta la semana epidemiológica 36 del 2014.

Fuente: SINAVE/DGE/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza, acceso al 4/9/2014.

Figura 2. Casos por influenza según grupo de edad y tipo de virus identificado. México. 2014.

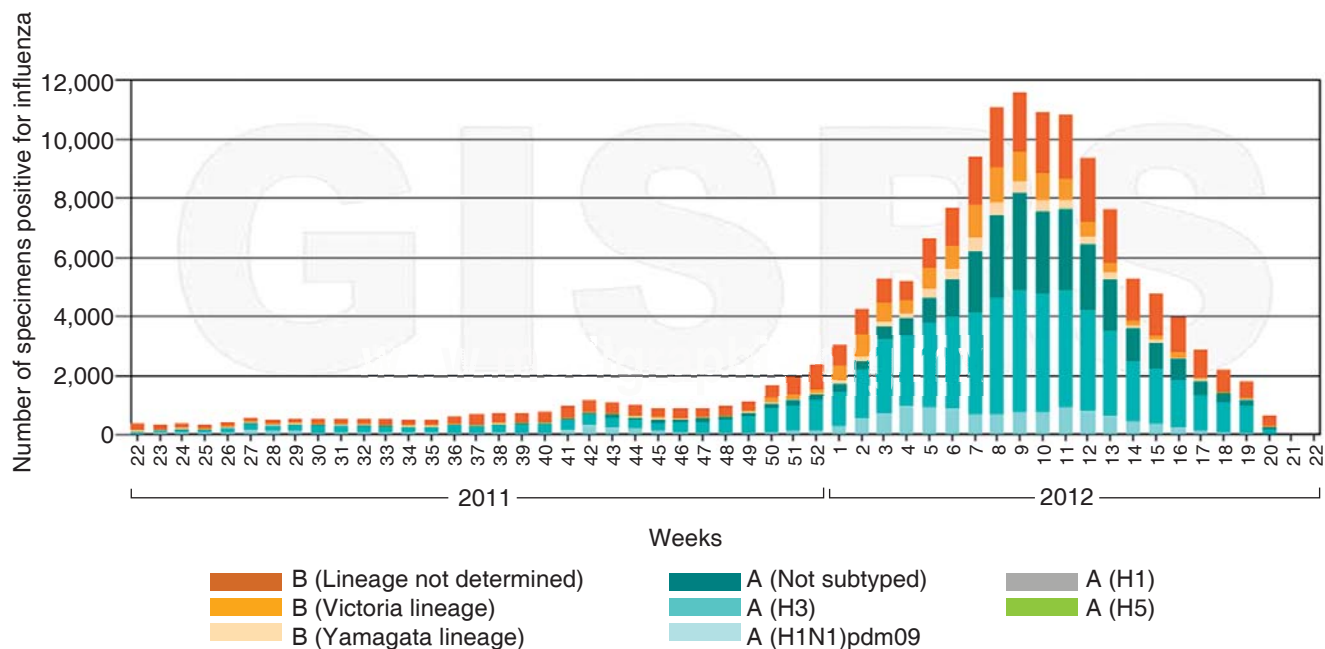
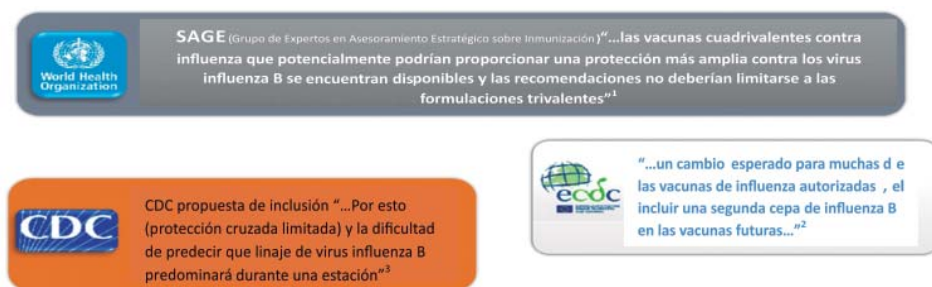


Figura 3. Number of specimens positive for influenza by subtype.

**Figura 4.**

Las vacunas tetravalentes contra influenza son reconocidas y recomendadas por autoridades y organismos de salud internacionales.

1) WHO WER 2012; 87(21): 201-216 2) CDC ACIP Recommendations MMWR 2012; 61(32): 613-618 3) ECDC website, influenza.

Cuadro III. Recomendación para la formulación de vacunas contra influenza 2014-2015. Hemisferio Norte.

La vacuna trivalente deberá contener la siguiente fórmula:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata)

Cuadro IV. Recomendación para la formulación de vacunas contra influenza 2014-2015. Hemisferio Norte.

La vacuna cuadrivalente deberá contener la siguiente fórmula:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata)
- B/Brisbane/60/2008 (Victoria)

Hasta la primera semana de septiembre se presentaron 49,490 casos de enfermedad tipo influenza, de los cuales, 7,411 casos fueron confirmados, 768 defunciones. Los grupos etarios más afectados son: 40 a 44 años, seguido del de 30 a 34 y 35 a 39 años de edad. El 95% de las personas que murieron en México tenían una o más comorbilidades o no estaban vacunadas. Además, se presenta incremento de la influenza B (Yamagata o Victoria) en los reportes del año 2012 (*Figura 3*).

La vacunación actualmente (2014-2015) se presenta con una vacuna trivalente (*Cuadro III*).

Sin embargo, dado los patrones epidemiológicos de los últimos años donde han aparecido la influenza B Yamagata o Victoria, donde en periodos anuales previos no hay concordancia de hasta un 50-75% de los casos de influenza B reportados, y donde el impacto de la enfermedad por influenza B es más notorio en menores de seis años, se hace necesario incluir una vacuna tetravalente que contenga dos hemagglutinas A y las dos hemagglutinas B (*Figura 4* y *Cuadro IV*).

RECOMENDACIONES ACIP-CDC 2013-2014

- Vacunación rutinaria a todas las personas mayores de seis meses de edad.
 - Desde 2010 (vacunación universal).
- Todos los niños de 6 a 59 meses.
 - Todas las personas de 6 meses a 59 meses (5 años).
 - Todas las personas mayores de 50 años.
 - Adultos y niños con enfermedad pulmonar crónica (incluye asma), cardiovascular (excepto hipertensión esencial), renal, hepática, neurológica, hematológica, metabólica (incluye diabetes).
 - Inmunosupresión (medicamentos o VIH).
 - Mujer embarazada.
- Personas de 6 meses a 18 años de edad con tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico o quienes han experimentado síndrome de Reye posterior a una infección por influenza.
- Personas que habitan en casas de cuidados crónicos.
- Obesidad (índice de masa corporal > 40).
- Personas que viven o cuidan a personas de alto riesgo.
- Profesionales de salud.
- Personas en contacto con niños menores de cinco años.
- Personas en contacto con personas con factores de riesgo.^{9,10}

BIBLIOGRAFÍA

1. Carr S. Seasonal and pandemic influenza: an overview with pediatric focus. *Adv Pediatr.* 2012; 59 (1): 75-93.
2. Bridges B et al. En: Plotkin SA, Orenstein WA (Eds). *Vaccines.* 5th. edition. Philadelphia: Saunders; 2008: pp. 259-290.
3. Derlet RW, Cunha BA. Influenza. *Medscape. Drugs, Diseases & Procedures.* 2103.
4. Glezen WP, Couch RB, MacLean RA et al. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med.* 1978; 298: 587-592.
5. Consejo de Salubridad General. *Prevención, diagnóstico y tratamiento de influenza estacional.* GPC. 2011.

6. MMWR. Centers for disease control and prevention. 2011; 60 (1).
7. Karadag-Oncel E, Ceyhan M. Oseltamivir en neonates, infants and young children: a focus on clinical pharmacology. *Infectious Disorders*. 2013; 13: 15-24.
8. American Academy of Pediatrics Committee of Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics*. 2011; 128: 813-825.
9. [acceso 14 de agosto de 2013] Disponible en: http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm?s_cid=seasonalflu-govd-003.

Dirección para correspondencia:
M Hernández
E-mail: martehdzinp@yahoo.com.mx