

Impacto de la infección por Virus de la Influenza

Enrique Gutiérrez Saravia, Profesor Titular, Cátedra de Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
Director Médico América Latina Aventis Pasteur S.A.

«La influenza epidémica es hoy, la última gran peste de la humanidad que continua fuera de control»
F.M. Davenport, 1977 (1)

Generalidades

Los virus de la influenza causan brotes epidémicos anuales en diferentes regiones geográficas, generalmente durante los meses de invierno y también son capaces de producir epidemias mundiales (pandemias), con compromiso de millones de seres humanos y durante las cuales, las tasas de morbilidad y mortalidad por complicaciones relacionadas con la infección aumentan en forma dramática. Ninguna otra enfermedad febril aguda, que se exprese fundamentalmente con predominio de síntomas respiratorios, es capaz de tan rápida diseminación y compromiso de tan gran número de individuos. Se ven afectados todos los grupos de edad y las tasas de infección son más elevadas en los niños (2). Sin embargo, la gravedad en relación con complicaciones, hospitalización y muerte, es mucho más frecuente entre las personas de 60 o más años, (el 85% de las muertes ocurre en este grupo de edad), o en personas de cualquier edad, niños, adolescentes o adultos, en quienes existan condiciones médicas subyacentes, como enfermedad cardiopulmonar, metabólica, inmunológica, o de otro tipo, que las coloca en un alto riesgo de complicaciones derivadas de la influenza, incluida la neumonía viral o bacteriana (3, 4, 5).

Epidemiología

Características Epidemiológicas de la Influenza

Pandemia:	Influenza mundial debida a cambio antigénico(shift)
Epidemia:	Brotes locales debidos a desviación antigénica (drift)
Endemia:	Casos esporádicos anuales
Estacionalidad:	Meses de invierno en los países templados. Períodos de lluvia en el trópico. Inicio y terminación brusca de las epidemias.
Factores etéreos:	Tasa de infección: niños > adultos Morbilidad y mortalidad: Viejos > niños
Impacto en la Comunidad:	Aumento del ausentismo laboral y escolar. Aumento de hospitalizaciones y mortalidad por neumonía.



Epidemiología Mundial

Si bien existe evidencia de probables pandemias de gripe en el siglo pasado, el conocimiento moderno de la influenza se inicia con el aislamiento del virus en el ser humano en 1933 (6).

Las pandemias de influenza, se han caracterizado típicamente por la rápida diseminación de un nuevo tipo de virus a todas las regiones del mundo, con el resultado final de un número inusualmente elevado de enfermedad y muerte durante un lapso de 2 a 3 años, tiempo aproximado de duración de una pandemia. En este siglo se han registrado con claridad 3 episodios con compromiso mundial y han sido conocidos como:

- 1- **Influenza o Gripe «Española»**
de 1918 a 1919
- 2- **Influenza o Gripe «Asiática»**
de 1957 a 1958
- 3- **Influenza o Gripe de «Hong Kong»**
de 1968 a 1969

De estas, la más devastadora fue la de 1918 o Influenza Española, que afectó cerca de 500 millones de personas de las cuales fallecieron más de 20 millones, la mayoría adultos sanos trabajadores (7,8). La mayor parte de las muertes ocurrió en países en desarrollo. (En la India solamente, murieron más de 10 millones.) Las mujeres embarazadas, particularmente de las clases socioeconómicas bajas, fueron severamente afectadas (9,10). En general, la mortalidad es mayor en los extremos de la vida. Durante los periodos interpandémicos, se presentan brotes epidémicos locales con menor morbilidad, la cual no deja de ser importante. Se calcula que las epidemias ocurridas entre los años 1957 a 1990 produjeron más de 600.000 muertes (11).

Epidemiología-Estados Unidos

La influenza es la causa más común de infección del tracto respiratorio inferior y se estima que si se incluyen todos los grupos de edad, cada año, durante el invierno ocurren en los

Estados Unidos aproximadamente 48 millones de casos de la enfermedad. De estos, 3.9 millones se hospitalizan y mueren de 10.000 a 40.000 pacientes. El 90% de las muertes atribuibles a la influenza ocurren en personas mayores de 65 años (12). Estas cifras son variables y dependen de la susceptibilidad de la población al virus y a la virulencia del mismo. La infección por influenza A es más frecuente y más letal en comparación con la producida por el virus B. La influenza tipo C rara vez es causa de epidemias, pero se ha asociado a casos esporádicos (13).

El impacto económico calculado en los Estados Unidos, refleja no solo el costo de la atención médica, sino la pérdida de la productividad en términos de ausentismo laboral. Los cálculos más recientes, han estimado que el costo anual de la influenza es del orden de los \$3 a \$5 billones de dólares por año, correspondiendo a los costos médicos directos sólo el 20 a 30% del total.

Epidemiología-Colombia

Nuestro país no ha estado exento a este flagelo y cada año ocurren brotes epidémicos de gripe, usualmente durante las estaciones lluviosas tal como ocurre en los países tropicales. La emergencia de una nueva cepa de influenza puede ocasionar tasas locales de ataque que pueden variar del 40 al 50%, como se documentó en un estudio del Instituto Nacional de Salud (INS) en Ambalema (Tolima) en 1994 (14). En Abril de ese año, se notificó al Servicio de Epidemiología Aplicada del INS la ocurrencia inusual de una enfermedad con predominio de síntomas respiratorios. De un número usual de 7 a 10 consultas semanales por problemas respiratorios, se pasó en forma repentina a 200 consultas en una semana. Sobre un censo de 6.278 personas en Ambalema, el 50% desarrolló la enfermedad.

La epidemia de influenza dislocó las actividades normales de la comunidad por más de una semana y se documentó el ausentismo escolar con un promedio de 4.9 días de ausencia por niño enfermo.

Esta epidemia, como se pudo confirmar, fue causada por el virus de influenza **A/Beijin/32/92 (H3N2)**. Este ha sido el primer brote de influenza documentado virológicamente en nuestro país.

En el mes de Agosto de 1996, se inició en Pereira (Quindío) la más grande epidemia documentada en el país desde la pandemia de 1968-69, cuando el virus de la influenza A H3N2 sustituyó al H1N1. Posteriormente se extendió a la costa del Caribe y la población se refirió a la enfermedad con el nombre folclórico de **"Abrazo del Pato"**. La tasa de ataque estimado fue superior al 30% y se estimó que alrededor de 10 millones de colombianos se vieron afectados por la epidemia. El virus identificado fue: **Influenza A/Wuhan/95 LIKE (H3N2)** CDC Atlanta (15).

A raíz de esta epidemia, el Ministerio de Salud recomendó incluir la inmunización rutinaria (anual) de los grupos de riesgo con la vacuna recomendada por la Organización Mundial de la Salud.

En forma reciente, se informaron los resultados del estudio de un brote de gripe por Influenza A/H3N2 sucedido en una compañía del ejército en la ciudad de Manizales (Caldas) en Agosto de 1998. En ese mes es remitido al hospital de Caldas un soldado con un cuadro clínico de 3 días de evolución con fiebre y dificultad respiratoria. El paciente (caso índice), falleció a las 3 horas de su ingreso y al día siguiente se registran 63 casos dentro de la misma compañía con un cuadro clínico similar. La tasa general de ataque fue del 41.9% y la de letalidad de 0.58%. El periodo de incubación fue de 5 días y la duración del cuadro clínico osciló entre 3 y 10 días. El promedio de edad de los soldados fue de 19.5 años. En el paciente fallecido, el hemocultivo fue positivo para *S. pneumoniae* (16).

Situación demográfica en Colombia

En Colombia, el cambio de la estructura etárea hacia el predominio de la población adulta tiene implicaciones directas en el sector salud,

por cuanto se transforma la composición de la demanda por servicios. Adicionalmente, nuestro país cambió la tendencia en la concentración de la población en las áreas urbanas, pasando del 31% en 1938 al 74% en 1993. Este fenómeno afectó en mayor medida a las principales ciudades, sobre todo a la capital del país, que en las últimas dos décadas ha incrementado su participación en el total nacional del 12% en 1973 al 18% en 1993 (17).

El patrón salud-enfermedad en Bogotá, está en consecuencia, influenciado por los procesos de transición demográfica y polarización epidemiológica. Mientras se reduce muy lentamente la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas, se incrementan las enfermedades crónicas y simultáneamente, el riesgo de complicaciones derivadas de la infección por los virus de la influenza.

Para 1997, se proyectaron para Bogotá cerca de 6 millones de habitantes, de los cuales alrededor del 6% son mayores de 60 años (cerca de 350.000 personas) (18).

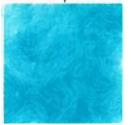
El envejecimiento de la población, fenómeno demográfico observado en muchos países del mundo desarrollado y en desarrollo, obliga a los servicios de salud del mundo entero a asegurar un abastecimiento suficiente y adecuado de cuidados de salud para cubrir las necesidades de la creciente población de ancianos.

Los virus de la Influenza

Los virus de la influenza contienen ARN y son miembros de la familia Orthomyxoviridae. Existen tres serotipos de virus: A, B y C y sus características morfológicas en sus diferentes tipos, subtipos y cepas son similares.

Los virus influenza A se clasifican en subtipos basándose en los antígenos de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), sabiendo que las hemaglutininas son tres (H1, H2 y H3) y las neuroaminidasas dos (N1, N2).

Las hemaglutininas tienen que ver con la fijación del virus a las células del hospedero y la



iniciación de la infección. Siendo excelentes antígenos, inducen una respuesta inmune y son componentes fundamentales de las vacunas. Los anticuerpos contra estos antígenos (H), protegen al individuo contra los virus que tengan el mismo antígeno.

Las neuroaminidasas desempeñan un papel importante en la liberación de partículas virales recientemente producidas a partir de las células infectadas. Son el segundo componente de importancia en las vacunas y sus anticuerpos ejercen efectos en las etapas posteriores del ciclo de replicación.

El virus A incluye tres subtipos: H1N1, H2N2 y H3N2 los cuales han estado relacionados con pandemias extensas y epidemias recientes como la del “**Abrazo del Pato**” (H3N2).

Los virus de influenza B carecen de subtipos de H o N, sus antígenos son mucho más estables que los de influenza A y aunque presentan variaciones antigénicas, son mucho menos frecuentes. El tipo B se asocia a epidemias regionales.

El virus C no tiene la importancia epidemiológica de los anteriores y puede producir casos aislados de infección o pequeños brotes.

Clasificación de los virus de la Influenza humanos

Las diferentes cepas de los virus de la influenza están categorizadas por un código o nomenclatura convencional, especialmente designada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) basándose en:

- El tipo antigénico de las nucleoproteínas. Tipo A, B o C.
- El hospedero de origen.
Para aviar: av.
Para porcino: sw.
Para equino: eq.
Si el hospedero no se especifica, significa que el origen es humano.
- El lugar geográfico del primer aislamiento. Taiwan, Panamá, Beijing, etc.

- El número de la cepa. Define el número de orden cronológico de aislamiento por laboratorio y por año.
- El año del aislamiento.

Toda la información se separa por una barra diagonal.

Los virus de la influenza A pueden ser divididos en subtipos, basándose en los antígenos de superficie, hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).

Ejemplo: **A/HONG KONG/8/68 (H3N2)**

Es un tipo de virus A, de origen humano, aislado en Hong Kong en el año 68. Fue la 8ª cepa aislada ese año en el respectivo laboratorio y tiene los antígenos superficiales H3N2.

Variación antigénica de los virus de la Influenza

Una de las maneras como los virus escapan al sistema inmune es cambiando o variando los antígenos de superficie, hecho frecuente con los virus A, menos frecuentes con los B y no observado con los virus C. Esta capacidad para la mutación, difícil de controlar, permite comprender porqué la gripe o influenza continua y continuará siendo una enfermedad epidémica emergente y re-emergente imposible de ser erradicada.

Este fenómeno de mutación implica fundamentalmente los dos antígenos de superficie del virus -hemaglutinina y neuraminidasa-. Existen dos tipos de mutaciones:

Desviación Antigénica («drift»)

Se refiere a cambios menores en los antígenos de superficie que ocurren en forma continua en los virus A y B como resultado de cambios en las secuencias de base de algunas regiones específicas del genoma ARN. Los virus B presentan estos cambios más lentamente.

Estas nuevas variantes antigénicas emergen en forma continua y pueden ocasionar epidemias estacionales en diferentes regiones.

En estas variantes se basa la recomendación para la preparación de las vacunas anualmente.

Substitución Antigénica o Cambio Antigénico («shift»)

Cuando el genoma ARN, que codifica para una de las dos glicoproteínas (H y N) es reemplazado por otro genoma ARN. Como resultado de esto, hay cambios estructurales (antigénicos) mayores. Estos cambios, solo ocurren en los virus influenza A y las cepas resultantes son las responsables de pandemias severas.

El mecanismo de cambio antigénico se explica más fácilmente por una reclasificación genética. Los subtipos nuevos para el hombre surgen de la hibridación entre los virus A de influenza humanos y de animales (19).

Circulación de los virus de la Influenza

Comportamiento epidémico

Los virus de la influenza tienen una circulación universal y claramente estacional, afectando a todas las personas independientemente de su edad, sexo o raza. Con el aumento de los modernos medios de transporte y la facilidad para los desplazamientos, cualquier variante del virus con potencial epidémico, puede diseminarse en el mundo rápidamente y originar una pandemia. Durante una estación epidémica ordinaria, un 10% de la población mundial se ve afectada, es decir, unos 600 millones de individuos (20).

Un brote epidémico puede confinarse a una población pequeña, a una gran urbe o a todo un país. En general las epidemias se inician de forma abrupta, alcanzan su pico en 3 a 5 semanas y se extienden por 4 a 6 semanas más. Excelente ejemplo es el “**Abrazo del Pato**”.

Un buen indicio del comienzo de un brote epidémico, es el aumento de los casos de enfermedad respiratoria febril en los niños o bien, la aparición de un brote en una comunidad cerrada, como primer indicador de influenza en una localidad.

En términos generales, la aparición de la enfermedad en los niños, es seguida rápidamente por la presencia de casos en adultos. El siguiente paso es el aumento en el número de hospitalizaciones de pacientes con neumonía, exacerbación de bronquitis crónica, cardiopatía descompensada, (insuficiencia cardíaca congestiva), y crup o bronquiolitis en los niños. Paralelo a esto, se inicia el ausentismo laboral, escolar y comienzan a presentarse casos de mortalidad.

Surge una pregunta muy interesante y aun no contestada, y es, porqué los brotes cesan antes de que todos los individuos susceptibles hayan sido infectados.

La influenza sigue el patrón estacional típico de muchas enfermedades virales respiratorias, las cuales presentan una incidencia baja durante el verano y elevada durante el invierno. En el hemisferio norte, la circulación tiene su pico entre Diciembre y Marzo, pero se extiende de Noviembre a Abril. En el hemisferio sur, circulan de Abril a Noviembre, con pico de Mayo a Agosto. En los trópicos, los virus circulan durante todo el año, pero los picos corresponden con las épocas de lluvia (21).

En Colombia, a raíz de la epidemia de influenza ocurrida entre Agosto y Noviembre de 1966 (Abrazo del Pato), se creó un sistema de vigilancia centinela para detectar la circulación y estacionalidad de los virus de la influenza en nuestro país. Desde Marzo de 1997 hasta Abril de 1999, se procesaron 893 muestras. De estas, 68% procedieron de la capital. En el 34% de los aislamientos vírales se identificó virus de influenza A/H3N2 y en 3% influenza B/Beijing. El virus influenza A/H3N2 circuló en 1977 desde Septiembre hasta Noviembre y en 1998 desde Agosto hasta Abril de 1999. El virus influenza B circuló de Abril a Junio de 1997.

Los datos obtenidos en estos años, no dejan ninguna duda de que los virus de la influenza circulan en Colombia prácticamente en forma permanente y establecen que la circulación se inicia aproximadamente en Agosto de cada



año, con un pico entre Octubre y Noviembre. La circulación puede prolongarse hasta el primer trimestre del año siguiente y lo usual es un nuevo pico durante los meses de Marzo a Junio, coincidiendo con la temporada de lluvias (22).

En el Hospital Militar Central de Bogotá, en 1986 se estudiaron 59 pacientes entre 1 y 24 meses de edad que ingresaron al servicio de infectología pediátrica entre los meses de marzo a noviembre con diagnóstico de infección respiratoria aguda baja. En el 65% de los casos se aisló el virus sincitial respiratorio, 18.8% correspondió a adenovirus, 12.5% a influenza A y 6.2% a influenza B (23).

*«La influenza es una enfermedad siempre igual, causada por virus siempre diferentes»
Kilbourne, 1980 (24)*

Manifestaciones clínicas

La influenza ha tenido la imagen de una enfermedad benigna, pero puede tener consecuencias dramáticas, especialmente en los grupos de riesgo. Fundamentalmente la influenza tiene tres formas de presentación:

Influenza «clásica» o «tradicional» Influenza fulminante Influenza complicada (25)

Después de un **periodo de incubación** de 24 a 48 horas, en el adulto sano, la **influenza clásica**, se presenta como un cuadro de infección respiratoria aguda, de inicio súbito y postrante, fiebre alta, (superior a los 39°C), escalofrío, tos y síntomas constitucionales como cefalea, mialgias y malestar general, lo suficientemente serios como para recluir en cama al paciente. Muchos, pueden recordar con exactitud la hora del inicio de la enfermedad. Inicialmente las mialgias, la cefalea y dolor ocular son los síntomas más molestos y su severidad está relacionada con el grado de elevación de la temperatura. Los síntomas sistémicos duran unos 3 o 4 días y coinciden con la duración de la fiebre.

En los niños, la influenza es difícil de diferenciar de otras infecciones respiratorias virales y puede presentarse como un síndrome de crup (26), una bronquiolitis o una neumonía. Son frecuentes el dolor en la región de los gemelos y síntomas gastrointestinales como vómito, diarrea y cólicos, raros en los adultos.

La influenza fulminante es grave y destructiva y se presenta como una neumonía viral primaria. Ha sido informada principalmente durante las pandemias y puede afectar a todas las personas independientemente de su edad y estado de salud. La muerte ocurre en forma rápida y las tasas son elevadas (27).

Durante la pandemia de 1918, durante la cual se presentaron mas de 20 millones de muertes, los más afectados por la forma fulminante fueron adultos jóvenes sanos (28, 29).

La influenza complicada es el resultado de una sobreinfección bacteriana, usualmente bajo la forma de neumonía, la cual es responsable de un gran número de muertes, particularmente en los mayores de 60 años o en quienes tengan una patología de base como enfermedad pulmonar o cardíaca crónicas, problemas renales o metabólicos o alguna forma de inmunodeficiencia.

Estas complicaciones aparecen entre 4 y 14 días después de la influenza clásica, una vez que los pacientes parecen estar recuperándose. Desde el punto de vista fisiopatológico, la enfermedad viral, altera los mecanismos de defensa pulmonar, entre ellos la actividad mucociliar, facilitando así la acumulación de bacterias como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, y bacilos Gram negativos.

Varios estudios en Colombia sobre los gérmenes causales de neumonía han demostrado que el *S. pneumoniae* ocupa el primer lugar con un 28%, seguido de *Streptococcus sp* con 9.8%, *S. aureus* con 9.5% y *H. influenzae* con 8.4% (30).

Un estudio durante un brote de influenza en los Estados Unidos mostró que en 52 de 108 pacientes (48%) con neumonía, el agente responsable fue el *S. pneumoniae* (31).

Aparte de la neumonía se han registrado otras complicaciones respiratorias como crup, otitis media y sinusitis.

Además, la influenza puede inducir en pacientes con complicaciones subyacentes:

- Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (32) y de asma, especialmente en los niños (33).
- Descompensación de enfermedades cardíacas (miocarditis, pericarditis) con riesgo elevado de muerte (34), renales (insuficiencia renal) o metabólicas (diabetes).
- Puede ser grave en niños bajo tratamiento crónico con aspirina (síndrome de Reye) (35).
- Otras complicaciones menos frecuentes ocurren al nivel de músculos (miositis y mioglobinuria), de sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reye) y síndrome de choque tóxico (36, 37).

Diagnóstico

Aislamiento Viral

El aislamiento del virus o la detección de antígenos virales en las secreciones respiratorias son las técnicas de mayor utilidad durante la enfermedad aguda. Los virus pueden aislarse con facilidad de una muestra de nasofaringe al inocularlos en líneas celulares (MDCK) donde el virus se detecta por su efecto citopático o por hemadsorción. Aproximadamente dos tercios de los cultivos positivos se detectan en los 3 primeros días luego de la inoculación y el resto en los 5 a 7 días siguientes, aunque la posibilidad de aislamiento disminuye considerablemente.

Las muestras deben colocarse en un medio de transporte adecuado y remitirse al laboratorio bajo congelación o en el lapso de 24 horas sin congelar, en algunos medios.

Serología

Las pruebas de fijación de complemento o hemaglutinación son las más utilizadas, comparando muestras pareadas de la fase aguda y la convaleciente (10 a 20 días después de la muestra inicial.) Un aumento en los títulos de 4 veces o más es considerado diagnóstico.

Diagnóstico rápido

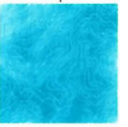
El intento de utilizar pruebas como ELISA o inmunofluorescencia para la detección de anticuerpos o antígenos, no ha demostrado ser de utilidad por la baja sensibilidad y no se consideran adecuadas.

Tratamiento

Antivirales

Existen dos antivirales aprobados para el tratamiento y profilaxis de la influenza tipo A: **Amantadina** y **Rimantadina**. Estas drogas están químicamente relacionadas e interfieren con la replicación de los virus de influenza A, mas no con los de la influenza B. Ambas drogas son igualmente efectivas y tiene alta biodisponibilidad oral, pero difieren en forma importante en su farmacocinética. La amantadina se asocia con una mayor incidencia de efectos secundarios (39). Se ha demostrado que la amantadina reduce en 50% la duración de los signos y síntomas clínicos de la influenza (40). Una limitación en el uso de la amantadina se debe a sus efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central (SNC.) Aunque son leves y reversibles, se han asociado con insomnio, mareos, dificultad para concentrarse ansiedad y nerviosismo (41) hasta en el 14% de los casos. En pacientes con desórdenes convulsivos o psiquiátricos previos, se pueden presentar reacciones severas de tipo alucinaciones, delirio o convulsiones, aunque estén bajo tratamiento anticonvulsivante (42). En pacientes con insuficiencia renal, las dosis deben reajustarse.

Muchos estudios han demostrado ambas drogas son aproximadamente 70 a 90% efectivas para prevenir la enfermedad por los virus de influenza A. Para lograr su máximo beneficio,



las drogas deben tomarse diariamente durante la actividad de influenza en la comunidad. Debido a su alto costo, sólo deberían tomarse durante el periodo pico de la actividad de los virus. Estas drogas no interfieren con la respuesta de anticuerpos a la vacunación. No son efectivas contra los virus B. Durante el tratamiento pueden emerger cepas resistentes a estos medicamentos y la resistencia es cruzada.

La amantadina se excreta sin cambio en la orina, a través de filtración glomerular y secreción tubular. El 75% de la rimantadina es metabolizada en el hígado y luego se excreta por riñón junto con sus metabolitos.

La amantadina está aprobada para el tratamiento y profilaxis de la influenza A en adultos y niños de 1 año de edad en adelante. La rimantadina está aprobada para iguales indicaciones en adultos pero sólo para uso profiláctico en los niños a partir del año de edad.

Las dosis de amantadina y rimantadina en adultos es la misma y se estima de 100 mg dos veces al día. En mayores de 65 años, 100 mg/días son suficientes.

En niños de 1 a 9 años, la amantadina se dosifica a razón de 5 mg/kg/día en una o dos dosis sin exceder una dosis total de 150 mg/día. Para niños de 10 o más años se usan 200 mg/día en 2 dosis igual que en adultos hasta los 64 años.

La rimantadina se dosifica de igual manera. (Sólo para profilaxis en niños) (43).

Se debe evitar el uso simultaneo de estimulantes del SNC, antihistamínicos y colinérgicos con la amantadina.

Una nueva clase de drogas antivirales, los inhibidores de neuraminidasa (**IN**), se ha venido desarrollando y sometiendo a estudios clínicos controlados. A diferencia de las anteriormente mencionadas, actúan sobre los virus tanto de influenza A, como de influenza B. La neuroa-

minidasa es una enzima de la superficie del virus, altamente conservada desde el punto de vista genético, y su acción consiste en facilitar el acceso del virus a la superficie de la célula infectada y ayudar a su liberación para infectar otras células del hospedero.

Los **IN**, de esta manera, reducen la propagación de los virus a otras células del epitelio superficial del tracto respiratorio.

Se encuentra en trámite de registro en Colombia el zanamivir (RELENZA™ GlaxoWellcome), ya licenciado en Nueva Zelanda, Australia, EEUU y Europa, para el tratamiento de la infección por influenza A o B en mayores de 12 años. La droga viene para inhalación oral y debe iniciarse dentro de las primeras 48 horas de iniciados los síntomas de la infección, haciendo 2 inhalaciones (10mg) cada 12 horas durante 5 días. Probablemente en el futuro, se extienda su indicación para la profilaxis en niños mayores de 5 años (44).

El oseltamivir (TAMIFLU™ Roche) ya se encuentra licenciado en EEUU, Suiza y próximamente en Europa y Canadá, para uso solo en adultos y es eficaz contra los virus A y B. La droga se presenta en pastillas para uso oral a una dosis de 75mg dos veces al día durante 5 días, iniciando el tratamiento 48 horas como máximo después de iniciados los síntomas (45). El costo para ambos medicamentos varía entre US\$40 y US\$100.

Hasta el momento, la mayoría de los investigadores está de acuerdo en que la vacunación continua siendo la manera más eficaz de protección contra la influenza y sus complicaciones. Los inhibidores de neuraminidasa, por otra parte, pueden jugar un papel de importancia en caso de una pandemia grave. En estos casos, la producción de las vacunas puede no ser suficiente o muy lenta para detener la diseminación de los virus. Otra aplicación de los **NI** estaría dada en el caso de que la cepa causal de una epidemia no esté contenida en la vacuna (46).