

Infección por influenza. Riesgos, complicaciones y prevención

Roberto Debbag

Departamento de Infectología. Hospital Profesor Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

Si bien en la mayoría de los casos la infección por el virus de la influenza es autolimitada, ciertos grupos de personas tienen mayor riesgo de complicaciones e incluso de morir por la infección. En estos grupos se encuentran las personas en los extremos de la vida y las que presentan condiciones médicas asociadas, como enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, o diabetes. Las muertes por influenza pueden resultar de las complicaciones, como neumonía o exacerbación de enfermedad pulmonar crónica, en pacientes con condiciones mórbidas cardiopulmonares previas. La mayoría de ellas ocurre en adultos y en más del 90% como consecuencia de neumonía. Las tasas estimadas para infección por influenza asociada a estas condiciones son de 0,4-0,6 muertes/100.000 personas en el grupo de edad de 0-49 años, 7,5/100.000 entre personas de 50-64 años y de 98,3/100.000 en los mayores de 65 años. Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa tienen indudablemente un mayor riesgo de complicaciones ocasionadas por la gripe. En general, las infecciones respiratorias altas se han asociado con un riesgo incrementado de enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cardiovasculares, que se incrementan durante las epidemias a razón de 2,5 veces más para las muertes de causa cardiovascular. Incluso las muertes por insuficiencia cardíaca precedida por gripe aumentan 1,8 veces en comparación con las ocasionadas en ausencia de la infección. Por otro lado, debido a que las vacunas antiinfluenza inactivadas han demostrado su eficacia para reducir la incidencia de neumonía, las tasas de hospitalización y las muertes relacionadas con influenza en poblaciones mayores de 65 años, se recomienda su utilización incluso en los grupos que están en estrecho contacto con los individuos expuestos y susceptibles a la gripe. También está indicada en individuos institucionalizados y en los que presentan enfermedades de base crónicas. Más aún, recientemente, los organismos internacionales de vigilancia han sugerido que se reduzca la edad recomendada con anterioridad para la vacunación antigripal a personas de 50-64 años debido a que un tercio de éstas tienen 1 o más condiciones que predisponen a tener complicaciones seve-

ras devenidas de la gripe española, así como a las personas en estrecho contacto con los individuos expuestos y susceptibles de complicaciones.

Palabras clave: *Vacunación. Influenza. Prevención primaria. Prevención secundaria. Aterosclerosis.*

Influenza Infection. Risk, Adverse Consequences, and Prevention

Even though in most cases infections with influenza virus are self-limiting, certain groups are under higher risk of suffering complications or even dying because of the infection. Within these groups, we include newborns and elderly people, and those with a medical condition such as lung or heart disease, diabetes, etc. Deaths caused by influenza can be the result of complications such as pneumonia or exacerbation of chronic lung disease in patients with a previous cardiopulmonary condition. Most of these deaths correspond to adults, and over 90% of them are the consequence of pneumonia. The estimated rates registered for infection with influenza associated with these conditions are: 0.4-0.6 deaths/100000 people in groups in the range 0-49 years of age; 7.5 amongst people in the range 50-64 years of age; and 98.3 in people over 65. Patients with previous cardiovascular disease are under higher risk of complications caused by flu. Additionally, upper respiratory infections have been globally associated to an increased risk of ischemic heart disease and stroke. During epidemics this risk increases 2.5 times the number of deaths caused by cardiovascular accidents and 1.8 times those linked to heart condition, either ischemic cardiopathy or congestive heart failure. Due to risk of complications and due to the fact that the existing inactivated flu vaccine proved to be effective in reducing the incidence of pneumonia, the rates of hospitalization and deaths caused by influenza in people over 65 years of age, those in nursery homes and those with a medical condition, vaccination is recommended to these groups. Furthermore, vaccination is from now on, recommended to people in close contact with them and to people within the range 50-64 years of age, since one third have one or more conditions that make them susceptible to severe complications.

Key words: *Vaccination. Influenza. Primary prevention. Secondary prevention. Atherosclerosis.*

Correspondencia: Dr. R. Debbag.
Departamento de Infectología. Hospital Profesor Juan P. Garrahan.
Combate de los Pozos, 1881. 1245 Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: rdebbag@fibertel.com.ar

La enfermedad respiratoria con características epidémicas o pandémicas como consecuencia de la infección por influenza ha sido descrita desde el siglo XVI, pero más recientemente, durante el siglo XIX, se ha establecido e identificado al agente causal como un virus denominado virus de la influenza. A partir de entonces, durante épocas epidémicas, un amplio número de enfermedades respiratorias afectan a personas de cualquier edad y en la mayoría de los individuos la infección tiene un comportamiento autolimitado, aunque hay un riesgo aumentado de desarrollar serias complicaciones en los extremos de la vida, como también entre las personas con afecciones médicas crónicas asociadas. Los 2 tipos de virus de la influenza que causan epidemias humanas son el A y el B. El virus A se categoriza sobre la base de 2 antígenos de superficie llamados hemaglutininas (H) y neuroaminidasas (N), mientras que el tipo B no es categorizado en subtipos. Aunque desde 1977 la circulación del virus de la influenza A (H1N1 y H3N2) y del virus B es global, las nuevas formas adoptadas por el virus son el resultado de los cambios antigénicos producidos durante las mutaciones virales. El impacto epidemiológico es impredecible si ese nuevo virus no ha circulado previamente y no ha generado contacto humano con anterioridad, en cuyo caso es capaz de generar pandemias. Por otro lado, debido a que el virus de la influenza tiene una capacidad de mutar y de transmitirse desde reservorios animales hacia los seres humanos, éstos son capaces de emerger o reemerger como nuevos virus, con la posibilidad de diseminarse con rapidez y afectar a las poblaciones más susceptibles de contraer la enfermedad y causar epidemias o pandemias, con el consecuente incremento de la mortalidad. Las tasas de incidencia de la enfermedad por influenza varían según el método de estudio, la estación, los tipos de virus circulantes, la localización geográfica, el ambiente en relación con la comunidad o si las personas están institucionalizadas, como es el caso de las residencias para ancianos. En la edad escolar, las tasas exceden el 30% y en los adultos son de hasta el 15%, aproximadamente, mientras que en las personas adultas institucionalizadas son varias veces más elevadas en comparación con las de los individuos que residen en comunidades abiertas. Aunque las tasas más altas de infección ocurren en los niños, la mayoría de las muertes se producen en los individuos mayores de 65 años y en los pacientes con factores de riesgo¹⁻³. Un ejemplo de esto son las tasas de hospitalización en los niños de 0-4 años, cercanas a 100/100.000 en los niños sin ninguna condición médica crónica asociada y de 500/100.000 en los que presentan una condición de alto riesgo clínico^{4,5}. En una revisión de los brotes epidémicos en residencias de ancianos se ha estimado que la incidencia llega al 43%. En grupos de niños, los más afectados son los de 0-1 año, con una tasa de hospitalización comparable a la de los mayores de 65 años⁶. Durante las epidemias de influenza ocurridas en 1969-1970 y 1994-1995, el número global de

hospitalizaciones relacionadas con la influenza en Estados Unidos fue de 114.000-220.000 por cada epidemia⁷. Las muertes por influenza pueden ser el resultado de las complicaciones, como la neumonía o la exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica en pacientes con condiciones cardiopulmonares previas o ambas, asma u otras enfermedades, como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica de cualquier origen, afección del tejido conectivo y cualquier estado de inmunodeficiencia. La mayoría de las muertes en adultos son consecuencia de neumonía⁸ asociada a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*. La neumonía primaria, es decir, la provocada específicamente por la invasión directa del virus, ocurre con poca frecuencia y se relaciona de manera directa con la muerte por influenza. En las pandemias ocurridas históricamente en 1918 y 1957 se identificó una interesante asociación de la neumonía viral con ciertas enfermedades cardíacas, particularmente valvulopatías, como consecuencia de una agresión reumática previa, así como con el estado de gestación en las mujeres. Otras complicaciones cardíacas ocurridas de forma desproporcionadamente elevada en relación con las tasas de prevalencia previas, como las miocarditis y la inflamación de las membranas serosas, también fueron vinculadas a esas pandemias. Desde estas comunicaciones hasta la actualidad, la incidencia ha decrecido de manera significativa. Otros datos relevantes durante las epidemias de influenza en Estados Unidos de 1990-1999 revelan que las 36.000 muertes ocurridas estuvieron asociadas con condiciones crónicas de afecciones pulmonares o circulatorias⁷. De esta forma, las tasas estimadas de infección por virus de la influenza asociada a estas condiciones fue de 0,4-0,6 muertes/100.000 personas en el grupo de 0-49 años de edad, de 7,5/100.000 en las personas de 50-64 años y de 98,3/100.000 en los > 65 años.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa tienen, sin duda, un mayor riesgo de presentar complicaciones ocasionadas por la gripe en comparación con aquellas sin enfermedad previa y, en general, las infecciones respiratorias altas globalmente se han asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y cerebrovascular. Entre los posibles mecanismos del incremento del riesgo de eventos subsecuentes a las infecciones respiratorias, como la influenza, se incluyen las alteraciones en los mecanismos de la hemostasia, la lisis y la agregación plaquetarias, así como el incremento de las concentraciones de proteínas de respuesta inflamatoria aguda, como de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Todos estos cambios pueden inducir tanto fenómenos trombóticos como alteraciones de la función endotelial.

Contrariamente a esto surgen datos de la propia vacunación antiinfluenza. Su aplicación preventiva reduce el riesgo de hospitalización por enfermedad cardíaca, accidentes cerebrovasculares y neumonía, y las muertes relacionadas con este virus⁹. En este punto,

surge la pregunta de si hay ciertamente una asociación entre la infección y la aterosclerosis, ya que un tercio de los pacientes con complicaciones habituales de la influenza, como bronquitis aguda y neumonía, tiene una enfermedad cardíaca. Este interrogante es aún mayor ante la asociación de la infección por este virus con una tasa nada despreciable de aparición de un infarto de miocardio, y más aún entre los individuos con claros antecedentes previos de alguna enfermedad cardiovascular crónica.

Durante las epidemias de influenza, las muertes por accidentes cardiovasculares aumentan 2,5 veces y las secundarias a insuficiencia cardíaca congestiva, 1,8 veces. Otra condición de base asociada con complicaciones es la diabetes. El riesgo de hospitalización para los diabéticos es 6 veces mayor que el de los pacientes no diabéticos y la tasa de muertes es 1,7 veces mayor por neumonía e influenza que en la población general. Así, la tasa de mortalidad oscila entre un 5 y un 15% y aumenta ante la coexistencia de situaciones adicionales, como enfermedades cardiovasculares y renales crónicas.

PREVENCIÓN MEDIANTE LA VACUNA INACTIVADA

Algunos factores afectan a la eficacia y efectividad de las vacunas de la influenza y están relacionados con la coincidencia de la circulación viral en la comunidad con las cepas utilizadas en la elaboración de las vacunas, la edad de los pacientes y el tipo de huésped (inmunocompetente o inmucomprometido). A pesar de las dificultades de análisis de los diferentes estudios de eficacia y efectividad, es práctico y útil relacionar el impacto del tratamiento preventivo mediante vacunación con las condiciones médicas asociadas (según la edad y el tipo de condición cardiovascular, pulmonar, diabetes, inmunodeficiencia) y analizar estos resultados según las diferentes poblaciones estudiadas, como los mayores de 65 años y los individuos institucionalizados (p. ej., residencias de ancianos).

Personas mayores de 65 años

En estudios no aleatorizados realizados en esta población con o sin enfermedades crónicas asociadas se muestra una reducción de la tasa de neumonías y de hospitalización del 18-52% y una disminución de las causas totales de muerte del 27-70%. En un metaanálisis se estimó que, en pacientes mayores de 65 años, la vacunación reducía la aparición de la enfermedad en un 33%, la hospitalización por neumonía en un 50% y la mortalidad en un 50%⁹.

Personas institucionalizadas

La efectividad ha sido ampliamente estudiada en poblaciones de residencias de ancianos y la reducción de

TABLA 1. Recomendaciones internacionales para la vacunación antigripal

Personas con alto riesgo para complicaciones de la gripe
Personas mayores de 65 años
Personas de 50-64 años ^a
Niños de 6-23 meses
Residentes en instituciones de cuidados prolongados (geriátricos, residencias)
Adultos con enfermedades pulmonares o cardíacas
Adultos con enfermedades metabólicas (incluida la diabetes mellitus), renales, hemoglobinopatías e inmunodepresión (incluidos los pacientes con VIH)
Adolescentes que reciben aspirina de forma crónica
Mujeres que cursarán su segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada de gripe
Personas que pueden transmitir la gripe a otras de alto riesgo
Trabajadores de la salud
Convivientes con personas de alto riesgo
Empleados de instituciones de cuidados prolongados
Otros grupos
Cualquier persona que desee reducir el riesgo de padecer la enfermedad
Personas que trabajan en servicios públicos
Viajeros (según el área y la época del año)

^aSegún las recomendaciones del Comité Asesor de Inmunizaciones de Estados Unidos como otro grupo prioritario por la incidencia de condiciones médicas de base en este grupo de edad.

la enfermedad durante los brotes epidémicos fue de aproximadamente el 40%. A pesar de que la respuesta inmunogénica puede disminuir con la edad, la vacunación previene las hospitalizaciones y las muertes en un 47-90%. La vacunación reduce la enfermedad por un efecto de inmunidad comunitaria, es decir, un mayor número de individuos protegidos y una menor probabilidad de contagio.

Grupos de riesgo que presentan una condición médica comórbida asociada

En estos grupos se ha realizado un limitado número de estudios. En pacientes diabéticos se apreció una reducción de la enfermedad cercana al 79%. Específicamente, en este grupo la tasa de mortalidad se incrementa durante las estaciones de influenza (5-15%), en especial en los pacientes con riesgos adicionales, como enfermedades cardiovasculares o renales¹⁰⁻¹².

Por último, según el riesgo de complicaciones severas, incluida la muerte en ciertos grupos, y la efectividad de las vacunas disponibles, se recomienda desde hace décadas la vacunación en un amplio grupo de individuos con el fin de atenuar las complicaciones de una de las cuatro grandes «armas biológicas» letales que afectan a la humanidad, la gripe española (tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Monto AS, Khoumeh F. Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol*. 1975;102:553-63.
2. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health*. 1986;76:761-5.
3. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev*. 1982;4:25-44.
4. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:550-5.
5. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342:225-31.
6. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342:232-9.
7. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-6):1-40.
8. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998;178:53-8.
9. Vu T, Farish S, Jenkis M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*. 2002;20:1831-6.
10. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*. 1998;351:1467-71.
11. Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med*. 1991;23:539-43.
12. Gurfinkel E, León de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation*. 2002;105: 2143-7.