

VIRUS DE LA INFLUENZA

**VALENTINA MESA NAVAS
SERGIO ANDRES CARVAJAL SUAREZ**

**ASESORA
LILIANA MONTOYA**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2009**

VIRUS DE LA INFLUENZA

**VALENTINA MESA NAVAS
SERGIO ANDRES CARVAJAL SUAREZ**

**ASESORA
LILIANA MONTOYA**

**Trabajo presentado para optar al título de
MEDICO Y CIRUJANO GENERAL**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2009**

INTRODUCCION

La influenza es una de las patologías que afecta anualmente, millones de personas causando altos índices de morbi-mortalidad. Su agente causal es el virus de la Influenza se divide en tipo A (también llamada aviar) B (solo en humanos) y el C. De los tres tipos que se conocen el virus tipo A se caracteriza por poseer una gran variabilidad genética y el potencial de causar epidemias y pandemias, un evento de impacto grave en la salud pública.

Se manifiesta como un síndrome viral agudo que compromete principalmente el sistema respiratorio con un rango de sintomatología que va desde los clásicos síntomas gripales como lo son tos, rinorrea, estornudos y fiebre hasta una variedad de complicaciones como neumonía viral, viral-bacteriana o bacteriana secundaria, entre otras.

La infección aguda del tracto respiratorio superior es la enfermedad más común de los seres humanos se estima que un adulto puede tener de 5 a 7 gripes en el año, y que los niños tengan de 7 a 9 (1). Hay alrededor de 200 serotipos virales que pueden causar infección aguda del tracto respiratorio superior siendo el rinovirus la causa más común con el 30-50%, Coronavirus 10-15% y la influenza 5-15%.(2) La influenza compromete las vías respiratorias altas, las cuales incluyen la nariz, los bronquios y los pulmones.

Los virus de influenza son intrínsecamente inestables ya que carecen de mecanismos genéticos de corrección, y los errores que se producen cuando el virus se replica no son detectados ó corregidos. Las mutaciones específicas y la evolución del virus de influenza no son predecibles lo que hace difícil saber cuando un virus de influenza podría adquirir las propiedades necesarias para transmitirse fácilmente entre humanos. Es por eso que los profesionales de la salud deben conocer no solo su comportamiento sino también como realizar un diagnostico adecuado y preciso así como aprender a identificar los pacientes en alto riesgo y de esta manera implementar el tratamiento optimo para evitar la aparición de las diferentes complicaciones las cuales son las responsables, en gran medida, de la mortalidad observada por esta patología.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Proporcionar información al personal de la salud y otros interesados que intervienen en la prevención, control y seguimiento del problema ocasionado por la influenza, permitiendo además orientar las acciones intervenidas en la comunidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características y aspectos básicos de la transmisión de la enfermedad en la población.

Contribuir al esfuerzo global, generando información sobre la enfermedad, riesgos y utilidad de las medidas de prevención.

Identificar las diferentes etapas de desarrollo de una Pandemia de Influenza.

Dar conocimiento de los protocolos y guías de manejo de casos de infección por virus pandémico (A H1N1/09).

MARCO TEORICO

LA INFLUENZA

Definición

La influenza es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa, causada por un virus. El virus se clasifica en tres tipos: A, B y C; pero el único que ha demostrado la capacidad de producir pandemias es el virus tipo A; afectando una gran variedad de especies animales, incluyendo la humana, en tanto que los B y C usualmente se limitan al hombre, aunque se han aislado de focas y cerdos. Estos tipos de virus tienen la capacidad de producir epidemias y pandemias, debido a que constantemente se están generando nuevas cepas que logran evadir cualquier respuesta inmune previa en los hospederos. Su genoma fraccionado en ocho segmentos, permite el intercambio de material genético con virus de otras especies que estén infectando una misma célula, facilitando la transmisión y adaptabilidad a otras especies³⁷.

HISTORIA

El virus de la influenza se aisló por primera vez en 1930 en los cerdos y en los humanos en 1933 y desde ese entonces se ha logrado identificar que cada 10-50 años se producen suficientes cambios antigénicos como para que surja un virus que no será reconocido por el sistema inmune humano y causara la consiguiente pandemia³

La importancia de las pandemias radica en que cuando se presentan se logra infectar entre un 20-40% de la población con la consiguiente alta tasa de mortalidad.

La primera de las grandes pandemias que se dieron en el siglo XX fue en 1918 y ha sido llamada "La madre de las pandemias" o "La influenza Española". Se presentó entre 1918-1919, periodo en el cual aproximadamente 500 millones de personas, es decir un tercio de la población mundial, presentó los síntomas de la enfermedad y alrededor de 50 millones de vidas se perdieron en todo el mundo, superando así el número de muertes de la primera guerra mundial.

Fue causada por un virus H1N1 aviar. La fatalidad de esta cepa fue >2.5%, cuando para las otras pandemias de influenza este valor ha sido <0.1%. Se diseminó por Europa, Asia y Norte América en 3 olas. La primera de estas 3 olas se describió en Norte América en la primavera de 1918, luego siguió una en el otoño de 1918 y finalmente una en el invierno de 1918-1919. Estas dos últimas fueron mucho más

fatales. Se manifestó con fiebre alta, dolores de cabeza intensos, mialgias, tos y faringitis. La mayor mortalidad se dio en adultos jóvenes entre 15-35 años, un grupo que usualmente no se ve tan afectado y la mayoría murió a causa de una neumonía bacteriana secundaria ya que en esa época no se contaba con antibióticos.

Más tarde, en 1957, se presentó la “Influenza Asiática” causada por un virus H2N2. Se originó en Asia y en cuestión de meses se diseminó a Estados Unidos y El Reino Unido. El grupo más afectado fue niños y jóvenes entre 5-19 años y causó más de un millón de muertes. Se ha logrado entender que se dio gracias a un reordenamiento entre un virus aviar y uno humano y aunque no era muy patógeno, la población no tenía anticuerpos contra las proteínas HA y NA aviares.

Luego vino la pandemia de 1968, “La influenza de Hong Kong” y se dio por una cepa H3N2. Este virus tuvo una tasa de infección del 40%. Afectó principalmente niños de 11-14 años y logró cobrar la vida de aproximadamente 1 millón de personas.⁶ Como compartía cierta homología en la secuencia N2 con la cepa anterior, los anticuerpos que habían desarrollado las personas los protegieron en cierta medida y la enfermedad no fue tan severa.

La última de las pandemias fue la llamada “Influenza Rusa” que apareció en 1977 y debió un resurgimiento de un virus H1N1. La mortalidad fue casi en su totalidad en adultos menores de 25 años ya que los mayores aun poseían inmunidad por brotes de esta cepa que circularon en los 50’s.

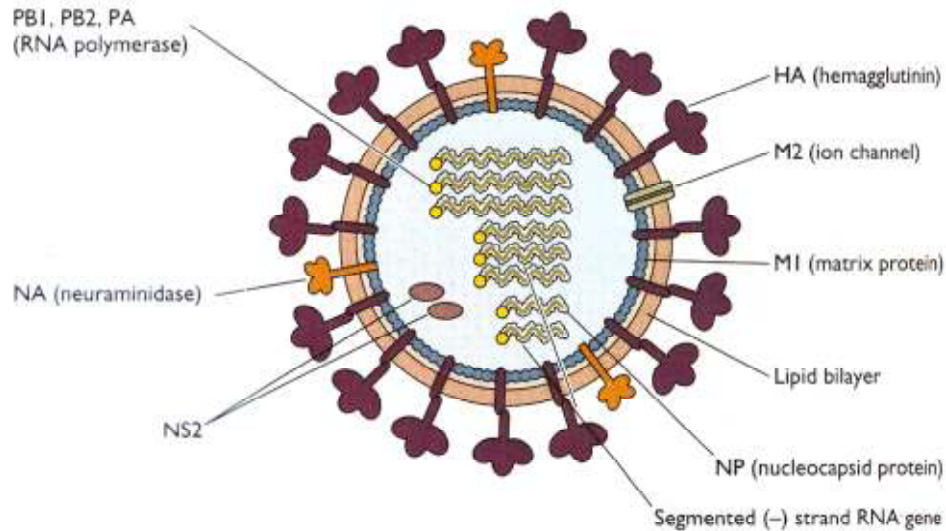
ESTRUCTURA Y COMPOSICION QUIMICA

Uno de los rasgos más típicos de su cubierta es la presencia de espículas que se proyectan radialmente y que conforman dos tipos morfológicos diferentes: las HA (hemaglutinina) de forma de bastón y las NA (neuroaminidasas), con apariencia de hongo. Ambos antígenos de superficie están agregados a la cubierta lipídica, por cortas secuencias de aminoácidos hidrofóbicos. En la parte interna de esa cubierta, derivada de la membrana plasmática de la célula huésped, yace la proteína M (matriz o membrana) que da forma y estabilidad a la envoltura.

Los virus influenza tipo A y B, sintetizan en las células que infectan dos proteínas no estructurales, designadas NS1 y NS2. Estas, junto a una tercera proteína, encontrada recientemente (la M2, sintetizada por el tipo A y la NB, por el tipo B), son codificadas por diferentes genes en los dos tipos de virus. Las dos últimas, representan una de las pocas diferencias bioquímicas existentes entre los dos serotipos. La organización de los 8 segmentos del ARN de cadena simple en el interior del virión, no está completamente aclarada³⁷

ESTRUCTURA DEL VIRUS¹

Estructura Viral



Proteínas de la cubierta viral

Existen dos glicoproteínas en la cubierta del virus influenza tipo A y B, la hemagglutinina y la neuraminidasa, y sólo una en el virus Influenza C, la hemagglutinina-esterasa.

Hemagglutinina: La HA representa el 25% de las proteínas totales del virión y la NA, el 6,7%. La HA se proyecta desde la membrana lipídica de la cubierta viral, como una espícula de aproximadamente 14 nm por 4 nm. La HA está distribuida uniformemente en la superficie del virión, mientras que la NA, puede estar concentrada en ciertas áreas. Las funciones de la HA son:

- participar en la adsorción y penetración del virus a la célula
- estimular la fusión entre la membrana de la célula huésped y la envoltura viral
- inducir la síntesis de anticuerpos neutralizantes
- aglutinar a los eritrocitos a través de la HA1, produciendo una reacción de hemoaglutinación visible

Neuraminidasa: La glicoproteína neuraminidasa o enzima destructora de receptores, se extiende desde la membrana viral como una proyección o espícula formada por una cabeza cuadrangular. Sus funciones son:

- catalizar el clivaje de las uniones entre el ácido siálico terminal y un residuo azucarado adyacente celular que permite transportar al virus a través de las mucinas y

¹ Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Subdirección de Atención a las personas. Alcaldía de Medellín. Secretaría de Salud. Influenza. De la biología molecular a la epidemiología Abril 2009

destruir los receptores de la HA sobre la célula huésped, permitiendo la elución de la progenie viral de la célula infectada

- Prevenir la agregación viral, protegiendo al virus de su propia HA
- Estimular la producción de anticuerpos inhibidores de la neuraminidasa

Proteínas de la nucleocápside

Polimerasa: proveen toda la maquinaria enzimática para la síntesis del ARN viral. Los segmentos 1, 2 y 3 del ARN del virus de la Influenza A, B y C, codifican por tres proteínas P

Nucleoproteína (NP): es uno de los antígenos específicos de tipo del virus, que distingue entre los tipos A, B y C

Proteínas M (Matriz o de Membrana): el segmento 7, del virus codifica las proteínas M1 y M2. La M1, es una proteína estructural del virión, asociada íntimamente con la bicapa lipídica de la cubierta del virus, de manera que está muy próxima a las glicoproteínas de la superficie y al complejo RNP. Al igual que la NP es un antígeno específico de tipo. La M2 es considerada una proteína no estructural y su función es desconocida.

Proteínas no estructurales (NS1 y NS2): el segmento 8 del ARN viral, codifica al menos dos polipéptidos no estructurales que son traducidos por diferentes ARNm. No se conoce la función específica de la NS1. La NS1 de humanos, porcinos y equinos son indistinguibles entre sí y las de virus aviares muestran evidencias de variabilidad antigénica. La proteína NS2, se sintetiza en una etapa tardía y no se conoce su función.

CICLO BIOLÓGICO MOLECULAR

Adsorción: El virus se adsorbe a los residuos del ácido siálico del receptor de la célula huésped, a través del sitio adsorptivo, ubicado en la HA1

Penetración: El virus ingresa a la célula mediante un proceso de endocitosis y forma un endosoma, el cual se rompe, liberando el contenido del virus en el citoplasma

Transcripción y Traducción: El mecanismo de transcripción de este virus es único, porque requiere la cooperación especial de actividades celulares. Como es un virus ARN de cadena negativa, su transcripción está mediada principalmente por el complejo ARN polimerasa-ARN dependiente, con una función análoga a las transcriptasas de otros virus ARN de cadena negativa. El ARNm es transportado al citoplasma, donde dirige la síntesis de proteínas virales. El ARN complementario, sirve de templado para la formación de ARN genómico.

Ensamblado y liberación: Las proteínas de la nucleocápside son ensambladas dentro del núcleo y las correspondientes a la cubierta viral, a nivel de la membrana

celular. Las HA y las NA son sintetizadas en el citoplasma, migran hacia la membrana celular, vía retículo endoplásmico y complejo de Golgi y al mismo tiempo se incorporan a las cadenas laterales de hidratos de carbono. Las áreas de membrana celular, que

contienen en su capa interna las HA y NA, envuelven a los antígenos virales internos y se inicia la brotación que progresa hasta que emerge la nueva partícula. La NA viral elimina los residuos de ácido siálico de la superficie de la célula huésped. Para prevenir la readsorción de la progenie viral y se promueve la liberación del virus.

ETIOLOGIA

El virus de la influenza posee 3 tipos (A, B y C) los cuales hacen parte de la familia Orthomyxoviridae y son virus RNA de cadena negativa⁷

De los 3 tipos solo el A se conoce como agente causal de grandes pandemias. Los virus A y B son más comunes que el C y causan una enfermedad más severa y el virus de la influenza tipo C es más común como agente causal de infección respiratoria en niños menores de 6 años⁷.

Los virus de la influenza A afectan gran variedad de especies incluyendo al hombre; los virus de la influenza B usualmente se limitan al hombre aunque se han aislado de las focas y los virus de la influenza C se aíslan del hombre y de los cerdos⁹

El virus de la influenza A se subclasifican según las dos glucoproteínas de superficie principales que son la Hemaglutinina (HA) de la cual se conocen 16 subtipos y la Neuroaminidasa (NA) de la cual se conocen 9 subtipos. Solo 3 tipos de HA (H1-H2-H3) y dos NA (N1-N2) afectan de manera estable a los humanos desde 1918. Para la influenza B solo se conoce una HA y una NA.

El sistema de nomenclatura se basa en lo anterior, el sitio geográfico, el número de la cepa, el año del aislamiento, de esta manera se le dio el nombre de virus A/swine/lowa/15/30(H1N1) a un virus en 1930 en Iowa el cual se aisló de los cerdos (swine)

La Influenza A, Posee una envoltura de lípidos los cuales provienen de la célula hospedera y en la cual están anclados la dos glicoproteínas principales (HA y NA) y las proteínas M2. Debajo de la envoltura se encuentra la proteína M1 y en el centro de la partícula viral se encuentran los 8 segmentos de RNA, las polimerasas PA, PB1 y PB2 necesarias para la replicación del virus, la nucleoproteínas (NP) y las proteínas no estructurales NEP/NS2⁴

La HA es la responsable de la adherencia y entrada del virus a la célula huésped, se encarga de la fusión de las membrana viral y celular.¹⁰ Se une a los residuos de Acido Sialico que se encuentran en la superficie de las células, por medio de uniones alfa2,6 o alfa2,3 para los virus humanos y aviares respectivamente.

Luego de la adherencia de la partícula viral se da la internalización en un endosoma el cual contiene un PH ácido que facilita la integración de la membrana viral con la propia y se libera de esta manera la partícula viral hacia el citoplasma celular. Luego mediante varios procesos de replicación se forman las estructuras que darán origen a los nuevos virus y posterior a esto se da paso al ensamblaje y liberación de las partículas virales.

Como último paso la membrana plasmática se dobla sobre si misma y envuelve la partícula viral para luego ser liberada de la célula hospedera con la ayuda de la NA, la

cual desprende los virus de los residuos de Acido Sialico¹¹ siendo esencial para la liberación y propagación del virus.³¹

Es muy importante entender que este virus tiene la capacidad de acumular múltiples mutaciones, así como la conformación de su genoma de manera fragmentada le permite intercambiar genes entre cepas diferentes que por alguna razón estén infectando la misma célula y de esta forma logran escapar a la respuesta inmune montada por el huésped y también evaden las vacunas aplicadas previamente.

Hay 3 mecanismos por medio de los cuales los virus de la influenza van mutando:

* **“Antigenic Drift” o Cambio menor** → Los virus de RNA tienden a tener elevadas tasas de mutación, 10000 veces mayor que el DNA, y esto se da en todos los virus de influenza. Estas mutaciones también pueden llegar a dar cambios en el material genético, y desde aquí producir cambios en los polipéptidos víricos, los cuales sufren dos o tres sustituciones de aminoácidos cada año; pero al ser unos cambios tan progresivos y acumulativos no son tan dramáticos como los causados por el "antigenic shift"

La capacidad de las cepas con este tipo de cambio de propagarse en la comunidad depende de si se ven afectadas los antígenos de HA y NA. Pero ya que los cambios son menos pronunciado en el "antigenic shift" estas cepas tienden a causar brotes más localizados más que no grandes epidemias.¹³

* **“Antigenic Shift” o Cambio mayor** → Por medio de este tipo de variación genética surge una nueva cepa capaz de generar una Pandemia, esta nueva cepa posee ya sea una Hemaglutinina nueva o una Neuroaminidasa nueva. Este nuevo virus es antigenicamente distinto de los otros virus que han estado circulando y por lo tanto las personas no poseen ninguna clase de anticuerpos contra este. Causando altas tasas de infección en toda la población, este tipo de variación genética ha sido la responsable de las cuatro grandes pandemias del siglo pasado y generalmente se da por el reordenamiento genético entre virus humanos, aviares y porcinos, como sucede actualmente con el virus H1N1 que está circulando.¹³

***Reordenamiento** → Mecanismo empleado por el virus para adaptarse a su hospedero. Se da por medio del intercambio de segmentos virales cuando dos virus de influenza diferentes infectan la misma célula.

***Recombinación** → Es menos frecuente y se da cuando hay recombinación genética, esto quiere decir que un solo fragmento viral contiene elementos genéticos provenientes de dos fuentes distintas. Uno de los fragmentos virales se entrecruza con otro durante la replicación.³⁷

PATOGENESIS¹³

Los virus de la Influenza humana alcanza la mucosa del aparato respiratorio superior, donde logra vencer la acción defensiva de cilios y mucus gracias a que la neuraminidasa (antígeno N) rompe los enlaces de ácido N-acetil-neuroamínico del mucus, liberando los viriones. El virus se une mediante la HA a receptores celulares que contienen ácido siálico, y el virus es incorporado por endocitosis en una vesícula endoplasmática. La acidificación de la vesícula cambia la conformación de la HA e

induce la fusión del manto viral con la membrana endocítica, liberando al citoplasma el complejo ARN - nucleoproteína (NP) - polimerasas (PA-PB1-PB2), el cual es transportado al núcleo. Allí se transcriben los 8 mARN que originarán proteínas estructurales, que incluyen una transcriptasa, y no estructurales (NS1, NS2); los nuevos viriones se ensamblan en la superficie celular y se liberan. En esta etapa la neuraminidasa juega el papel fundamental de separar el ácido siálico de las glicoproteínas viral y celular, permitiendo la liberación del virus y evitando su aglutinación en la mucosa. En este proceso algunas células mueren por efecto del virus o de la respuesta inmune celular, pero otras pueden tolerar varios ciclos replicativos.

Una vez hay infección y replicación del virus, se inicia la respuesta inmune con la formación de anticuerpos neutralizantes; estos a su vez inducen un proceso de selección en el cual sólo permanecen las variantes del virus que no son neutralizadas por los anticuerpos. El virus causa inflamación y edema de la laringe, tráquea y bronquios, y pueden aparecer cambios necróticos en los bronquiolos y alvéolos.

La infección natural o la vacunación con virus inducen una respuesta inmune humoral de tipo IgM, IgA e IgG fundamentalmente contra los antígenos virales de superficie (HA y NA), que confieren protección transitoria frente a futuras exposiciones con el mismo subtipo viral. Los anticuerpos son específicos para cada cepa, por lo que la protección disminuirá en la medida que las nuevas cepas circulantes representen o acumulen nuevas variaciones antigénicas. La respuesta inmune celular y la formación de interferón son importantes en la recuperación de la enfermedad.

MODO DE TRANSMISION

La influenza es transmitida por secreciones respiratorias. La mayoría de las infecciones parecen ser transmitidas por gotitas de varios micrómetros de diámetro que se expelen al toser, estornudar o hablar. También los virus de la influenza se pueden transmitir menos comúnmente por fómites contaminados o por el contacto directo. Aunque la transmisión entre humanos es la común, se ha documentado la transmisión de animales (aves) al hombre.⁴²

Identificar y comprender los diferentes métodos de transmisión es esencial para poder tomar las medidas necesarias en caso de brotes epidémicos y así prevenir el surgimiento de nuevas pandemias y una vez ocurridas, implementar las medidas necesarias para amortiguar su impacto.

A continuación abordaremos los diferentes métodos de transmisión que podría emplear el virus de la influenza:

1. Contacto Directo: Se da al ocurrir un contacto físico directo entre el huésped susceptible y el individuo infectado o colonizado.
2. Contacto Indirecto: Se da el paso de los microorganismos a través de objetos (fómites) u otra vía intermediaria (manos).
3. Gotas: Se produce la transmisión a través de goteras grandes, >5 micrómetros de diámetro, que salen del tracto respiratorio del paciente infectado cuando este tose o estornuda, incluso mientras habla o se realizan procedimientos

como aspiración de secreciones o broncoscopia. Debido a su gran tamaño, estas gotas solo pueden viajar hasta una distancia de 1 metro y luego caen y se asientan.

4. Aérea: Al evaporarse las gotas grandes quedan partículas, < 5 micrómetros, que por su pequeño tamaño si logran quedar suspendidas en el aire y viajan largas distancias propulsadas por las corrientes. Controlar este tipo de transmisión es el mayor reto.

Esta a su vez se puede subdividir en:

- Obligada→ Se refiere a una infección que en su estado natural se inicia solo por aerosoles depositados en las vías aéreas distales.
- Preferencial→ Se refiere a patógenos que en su estado natural pueden iniciar la infección por varias rutas pero que lo hacen preferentemente lo hacen a través de aerosoles que se depositan en las vías aéreas distales.
- Oportunista→ Se refiere a patógenos que en su estado natural utilizan comúnmente otros métodos de transmisión pero que podrían utilizar también este método si se encuentran en un ambiente favorable.

Es importante tener en cuenta la capacidad que tiene el virus de la influenza para mutar ya que diferentes cepas muestran diferentes métodos de transmisión así como también es importante la especie que se esté estudiando pues también varía según esto.³¹

Los diferentes estudios que han analizado el modo de transmisión del virus de la influenza, tanto en ambientes experimentales como en el ambiente natural, no han podido comprobar que este virus se transmita por la vía aérea de manera obligada o preferencial si no que lo podría hacer de manera oportunista, aunque en general identifican que los modos de transmisión predominantes son primordialmente las vías de contacto y por medio de gotas.

PERIODO DE INCUBACION⁴²

El periodo de incubación es de 2 a 7 días.

PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD⁴²

El periodo de transmisibilidad varía entre 24 horas antes de los síntomas y 7 días después del inicio de los síntomas.

CLINICA

La sintomatología de las infecciones del tracto respiratorio superior son disparadas por la respuesta a la infección por parte del sistema inmune, todo esto es un factor que genera síntomas y lesionar la vía aérea. Histológicamente predominan los polimorfonucleares, el macrófago como la célula más importante del huésped para monitorear la invasión patógena, que tiene la habilidad de activar una respuesta aguda inmune cuando es estimulada por los componentes virales o bacterianos (ej. RNA viral y componentes de la pared bacteriana)¹⁴

La superficie de los macrófagos exhiben receptores Toll Like que combinado con los componentes patógenos estimulan la producción de citoquinas. Estas citoquinas producen inflamación y generan síntomas sistémicos como la fiebre. La bradiquinina

es el mediador inflamatorio con mayor rol en los síntomas locales del tracto respiratorio superior (dolor de garganta y congestión nasal)¹⁵

Odinofagia

Es la sensación de carraspera por la irritación de la garganta y es frecuente que sea el primer síntoma de la infección del tracto respiratorio superior. Este síntoma puede ir de la mano con la infección de la nasofaringe más que con el epitelio nasal.

Esta sensación de irritación puede ser causada por la bradiquinina en respuesta inflamatoria por la infección. La administración de bradiquinina intranasal causa síntomas como dolor de garganta y rinitis.^{15,16}

Este síntoma puede estar asociado a nasofaringitis, faringitis, o amigdalitis y por estas condiciones hay que descartar infección bacteriana.¹⁷

La sensación de dolor es mediado por los nervios craneales que suplen la nasofaringe y la faringe.

Estornudo

Este como el dolor de garganta es el síntoma más temprano asociado a la infección del tracto respiratorio superior.

El estornudo esta mediado por los nervios trigéminos que inervan el epitelio nasal y la región anterior de la nasofaringe.^{18,19} Es una respuesta por la inflamación mediada por los receptores de histamina de los nervios trigéminos. La administración de histamina intranasal causa estornudos.²⁰

El nervio trigémino releva la información al centro del estornudo en el puente cerebral y causa por reflejo la activación motora y parasimpática de las ramas del nervio facial y activo los músculos respiratorios.

Rinorrea

La descarga nasal está asociada a una variedad compleja de elementos derivados de las glándulas, células, exudados del plasma, todo esto varía dependiendo del curso de la infección y de la enfermedad *per se*. Los neutrófilos y los monolitos contienen *azurophil granules* que son verdes por la proteína mieloperoxidasa. La descarga nasal con pocos leucocitos es blanca o clara, a medida que aumentan los leucocitos va apareciendo una descarga amarilla y con mas numero de leucocitos se vuelve de color verde.²¹ Los estudios han demostrado que en los primeros 4 días de rinorrea se puede inhibir con bromuro de ipratropio.

Dolor en los senos paranasales

Cualquier infección que rodee los senos paranasales puede causar inflamación y acumulación de secreción en ellos. El dolor puede estar asociado a múltiples factores como por ejemplo los cambios de presión en el espacio aéreo y por este cambio de presiones los vasos sanguíneos pueden drenar al seno paranasales.²¹

El ostium de los senos paranasales son frecuentemente obstruido por la inflamación y congestión del epitelio nasal, además de la generación de mediadores inflamatorios

dentro de los senos que pueden ser los suficientes para producir dolor directo sobre los nervios y la distensión de los vasos sanguíneos que también tienen nervios sensitivos.

Cambio de postura de sentado a estar supino causa un aumento en el dolor sinusal por la dilatación de los vasos sanguíneos que drenan los senos aumentando así la presión y estimulando las ramas del nervio trigémino que lo rodea.²²

Epifora

Es un síntoma común asociada a rinitis alérgica o infecciosa. En niños de 7 años, 70% de los casos de epifora está asociada a rinitis alérgica o a infección de tracto respiratorio superior. El ducto nasolacrimal puede ser obstruido por la congestión e inflamación del epitelio nasal que causa acumulación líquida que drena por el ducto en forma de lágrimas. El tejido cavernoso nasolacrimal está innervado por fibras simpáticas y parasimpáticas que regulan el flujo lacrimal, congestión y descongestión del tejido cavernoso nasolacrimal.²³

Tos

La tos es un síntoma común asociada a infecciones respiratorias altas que pueden persistir por 3 semanas o más. Y representa la causa más común de consulta. La tos es mediada exclusivamente por el nervio vago, al igual que el oído externo, esófago y órganos abdominales y la tos puede ser obtenida de estas áreas (ej. De reflujo gastroesofágico). La tos normalmente es un reflejo protector que previene la aspiración de alimento y de fluidos al aparato respiratorio, también ayuda a la expulsión de moco o de cuerpos extraños. Los primeros días de infecciones respiratorias altas se asocian con tos seca por respuesta inflamatoria del epitelio respiratorio que puede no ser tan efectiva pero causa insomnio y fatiga muscular. Aunque la tos puede aparecer sin desencadenante alguno sino por estímulo reflejo de la laringe, y aparecer. Luego la tos se torna productiva por los productos inflamatorios y la presencia de leucocitos productores de moco.²²

Cefalea

Es un síntoma común cuando hay infección de las vías respiratorias altas, el 60% de los pacientes que tienen cefalea se asocia a odinofagia. El mecanismo por el cual aparece la cefalea es incierto pero hay una hipótesis que apoya el aumento de citoquinas como respuesta inmune contra la infección viral. El aumento de citoquinas inflamatorias también podría explicar las náuseas, anorexia, fatiga y malestar general.²⁴

Fiebre

La sensación de fiebre se explica inicialmente por la vasoconstricción de los vasos y la incapacidad de disipar el calor.

La sensación de febrícula no siempre se acompaña de aumento de la temperatura corporal. (24) La fiebre es más severa en los niños probablemente porque el adulto está más expuesto a infecciones víricas y su sistema inmune actúa mejor contra ellas.

Las citoquinas y los productos inflamatorios que liberan los macrófagos están también implicados en el aumento de la temperatura corporal, podría servir los agentes

antipiréticos para suprimir la acción de las citoquinas inflamatorias y así disminuir la fiebre. La citoquina interleukina 1 y la interleukina 6 se creen que son las más implicadas para inducir aumento de la temperatura corporal.²⁵

Mialgias

El dolor muscular es común en el 50% de los pacientes con gripe. Y es por el efecto que tiene las citoquinas en el músculo esquelético. Inducen daños locales en las proteínas musculares liberando caquetina (*cachetin*) que produce desgasto muscular y caquexia. Este desdoblamiento proteico por parte del músculo se explica porque los amino ácidos liberados se utilizan para producir más respuesta antiinflamatoria. Las mialgias se acompañan de fiebre en el 50% de los pacientes por la producción de PG E2, este fuera de ser un potente pirético es un inductor del dolor por ser mediador de los receptores periféricos.²⁶

Efectos psicológicos, cambios de humor y malestar general

Todos estos cambios físicos de la infección respiratoria alta como rinitis, congestión nasal, tos etc. Puede causar un cambio de humor significativo, pero estos cambios psicológicos también se explican por el aumento de las citoquinas en el sistema nervioso central, se ha visto también la disminución del estado de alerta y la alteración psicomotor. En estudios que la administración de interferón alfa por 2 meses altera la capacidad psicomotora, causa depresión, anorexia e irritabilidad²⁶.

DEFINICION DEL CASO DE INFLUENZA⁴¹

Caso sospechoso

Infección respiratoria aguda con fiebre de inicio súbito igual o mayor de 38° C y tos o dolor de garganta que puede o no estar acompañado de rinorrea, cefalea, conjuntivitis o coriza, con cuadro clínico con un máximo de cinco días de evolución.

Caso probable.

Un caso probable es definido como una persona que cumpla con criterios de caso sospechoso con prueba positiva para influenza tipo A.

Caso confirmado.

Un caso confirmado es definido como una persona que cumpla con los criterios de caso probable y con aislamiento viral positivo que permita su tipificación.

EPIDEMIOLOGIA³⁷

Reservorios: La influenza pandémica no es una zoonosis. A diferencia de los Arbovirus y Rhabdovirus, el virus Influenza no posee un rango estricto de huéspedes

animales, ni un reservorio animal especial. Existe sin embargo, una relación antigénica entre los virus de influenza pandémica y los virus influenza de mamíferos inferiores y aves.

Fuentes de infección: Las secreciones respiratorias o las gotitas de Pflügge, provenientes de los enfermos con gripe, constituyen la principal fuente de infección, al ser eliminadas con la tos o los estornudos.

Mecanismos de transmisión y puerta de salida de los virus: La influenza humana, se transmite directamente de una persona enferma a otra sana, por vía aérea, durante el período sintomático de la enfermedad. La virulencia y la antigenicidad del virus, la inmunidad del huésped y el ambiente, interaccionan entre sí, afectando la transmisión del virus persona-persona. El virus Influenza tipo A, por sus frecuentes variaciones antigénicas, posee mayor virulencia que los virus B y C.

DIAGNOSTICO³⁷

Aislamiento del virus

El aislamiento del virus o detección del antígeno viral en las secreciones virales es la técnica de mayor utilidad en la instalación de una enfermedad aguda. Las muestras ideales para hacer el aislamiento de los virus son el hisopado faríngeo y el aspirado nasofaríngeo. También puede ser aislado por muestras de esputo, si este es producido. Luego de recogidas las muestras deben de ser llevadas al laboratorio lo más rápido posible, pueden sobrevivir toda la noche si el espécimen es mantenido en hielo. El espécimen de influenza es inoculado con células de riñón de Mono-rhesus, de Mono Cynomolgus o de Mono Madin-darby canino en cultivos donde se detecta el efecto citopático o hemoabsorción. El 90% de los cultivos positivos pueden ser detectados a los 3 días de la inoculación.

Prueba rápida

Una gran variedad de técnicas han sido empleadas para acelerar el proceso. La más utilizada son test basados en detección inmunológica de las secreciones respiratorias. Para la influenza los test incluyen *Directigen FLU A+B (Becton-Dickenson)*, *Flu OIA (BioStar)*, Y *QuickVue Influenza A+B test (Quidel Corporation)*. En cada de estos Test una muestra de secreción respiratoria es tratado con un agente mucolítico y luego es probado con papel filtro (Directigen) en un dispositivo Óptico (Flu OIA) o con un Dipstick (QuickVue) en la cual la reacción con el anticuerpo específico resulta en un cambio de color.

Todos estos test están diseñados para detectar ambos virus de influenza tanto el A como el B, es relativamente simple de manejar y puede arrojar resultados en 30 minutos.

La sensibilidad reportada en cada uno de los test puede variar del 40 al 80% comparado con el cultivo de células. En general depende de la concentración viral que puede tener una persona en las secreciones, por lo tanto varía la sensibilidad de un niño comparado con el del adulto o el anciano. Además es más sensible por la influenza B que por el tipo A. La especificidad varía entre 85-100%.

También se ha explorado para un rápido diagnóstico la detección directa de los ácidos nucleicos virales de los especímenes clínicos, incluyendo la Hibridación de los ácidos nucleicos y la amplificación de PCR. La PCR (reacción de cadena de polimerasa) en particular tiene una ventaja de ser potencialmente más sensible que el cultivo de células, y puede detectar virus en muestras donde hay poca viabilidad. Además es posible hacer múltiples técnicas por lo que con un simple test puede detectar un número de diferentes agentes. Sin embargo la técnica PCR es más laboriosa además necesita de un conocimiento técnico, y requiere un equipo y laboratorio especializado.³⁴

Serología

Luego de la infección inicial se pueden detectar anticuerpos tipo IgG, IgA e IgM específicos contra la HA, en tanto que después de una reinfección se pueden detectar anticuerpos tipo IgG e IgA. La detección de anticuerpos se realiza mediante las pruebas de ELISA e Inmunodifusión en Agar Gel (AGID), siendo ésta última la prueba de oro. Para la identificación de los subtipos se realiza la prueba de Inhibición de la Hemoaglutinación (HI) para cada una de las 16 Hemoaglutininas, e Inhibición de las Neuroaminidasas (NI) para cada una de las nueve Neuroaminidasas. Puede ser usado para establecer el diagnóstico retrospectivamente.

Diagnóstico epidemiológico

El Diagnóstico también puede hacerse por el campo epidemiológico. Esto se hace clínicamente con la presencia de síntomas y el virus es confirmado en una región o comunidad. Los estudios han demostrado que el diagnóstico en adultos sanos con síntomas *influenza* en una comunidad expuesta, el 80-90% tienen una infección por influenza.³⁵ Sin embargo hay que tener en cuenta que dependiendo la edad y los síntomas como tos y fiebre pueden variar los síntomas incrementando la posibilidad de encontrar otros virus como el virus sincitial respiratorio.

TRATAMIENTO³⁷

El tratamiento para un caso de influenza es principalmente sintomático, atendándose eventualmente las complicaciones que presente el enfermo. Los antivirales incluyen los inhibidores de la proteína M2 (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamir).

La amantadina y rimantadina tienen uso terapéutico y profiláctico; ambos tienen una actividad viral contra todos los subtipos que se generen del virus tipo A; pero no actúan contra los virus de la influenza B ni C. La acción principal de estos medicamentos es inhibir la actividad de la proteína M2, teniendo además la capacidad de bloquear la maduración de la HA durante el transporte desde el retículo endoplasmático hacia la membrana celular. Son especialmente útiles en las infecciones por virus AH1N1, H2N2 y H3N2, aunque para el virus AH5N1 se ha encontrado resistencia.

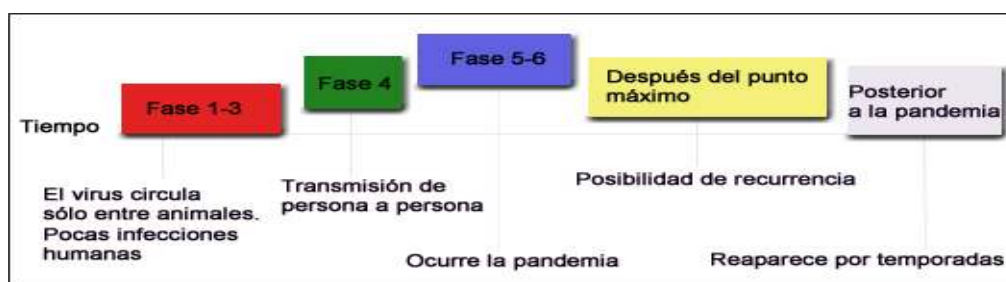
El oseltamivir y zanamir principales inhibidores de la neuraminidasa han sido bien tolerados y para un mayor efecto deben entregarse oportunamente después de iniciada la infección.

Vacunas ³⁷

Las vacunas de uso parenteral están compuestas por virus de la influenza A y B para la prevención de influenza estacional y que han sido purificados y luego inactivados. Estas cepas se escogen cada año en base en el reporte y vigilancia epidemiológica de la infección respiratoria. La eficacia de ambas vacunas se calcula entre el 60% y 80% pero pueden ser afectadas por varios factores, incluso la edad y salud de los destinatarios de la vacuna, y por la gran similitud de antígenos entre las cepas incluidas en las vacunas y aquéllos que realmente circulan meses después, entonces, puede haber diferencias en la eficacia de año a año.

A pesar de los hallazgos y discusiones de algunos investigadores que cuestionan si las vacunas contra la influenza está contribuyendo a que la presión inmunológica ejercida por la presencia de anticuerpos contra las cepas favorezca la aparición de nuevas mediante mutaciones puntuales. Es importante mencionar que la vacunación ha sido una medida preventiva eficiente para el caso de la influenza.

FASES DE LA PANDEMIA DE INFLUENZA Y METAS A ALCANZAR EN SALUD PÚBLICA²



Fases	Metas Generales de Salud Pública
Período interpandémico	
<p>Fase 1. No se han detectado nuevos subtipos del virus de la influenza en los seres humanos. Un subtipo de este virus que ha causado infección humana puede estar presente en los animales. Si está presente en los animales, el riesgo de infección o enfermedad humana se considera bajo.</p>	<p>Fortalecer los preparativos para una pandemia de influenza a escala mundial, regional, nacional e internacional.</p>
<p>Fase 2. No se han detectado nuevos subtipos del virus de la</p>	<p>Reducir al mínimo el riesgo de transmisión a los seres humanos; detectar y notificar</p>

² WHO global influenza preparedness plans. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Génova, 2005. Pág. 7.

influenza en los seres humanos. Sin embargo, un subtipo del virus de la influenza animal que circula, representa unos riesgos considerables de enfermedad humana.	rápidamente la transmisión, cuando ocurra.
Período de alerta pandémica	
Fase 3. Se detectan uno o varios casos de infección humana con un nuevo subtipo vírico pero sin propagación de persona a persona, o como máximo raros casos de propagación a un contacto cercano.	Procurar una rápida caracterización del nuevo subtipo vírico, detección, notificación y respuesta temprana a los casos adicionales.
Fase 4. Se detectan uno o varios conglomerados pequeños con transmisión limitada de persona a persona, pero la propagación es muy localizada, lo cual indica que el virus no se adapta bien a los seres humanos.	Contener el nuevo virus dentro de focos limitados o retardar su propagación a fin de ganar tiempo para poner en marcha las medidas de preparación, entre ellas la preparación de la vacuna.
Fase 5. Se detectan uno o varios conglomerados más grandes, pero la transmisión de persona a persona sigue siendo limitada, lo cual indica que el virus se adapta cada vez mejor a los seres humanos, pero tal vez no es aún plenamente transmisible (riesgo pandémico considerable).	Maximizar los esfuerzos para contener o retardar la propagación, a fin de evitar una pandemia y ganar tiempo para poner en marcha las medidas de respuesta antipandémicas.
Período pandémico	
Fase 6. Pandemia: transmisión acrecentada y continuada en la población general.	Reducir al mínimo la repercusión de la pandemia.

PANORAMA NACIONAL ACTUAL ^{37,38}

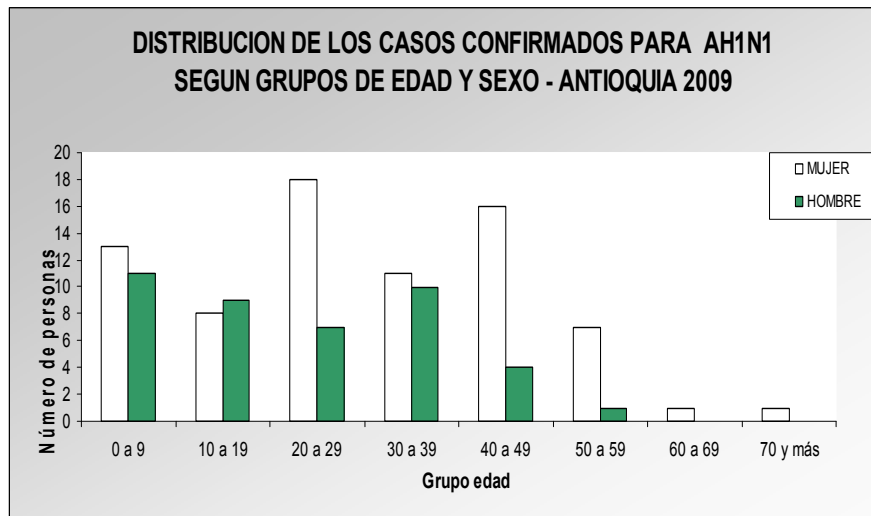
Influenza de origen porcino A (H1N1)

La influenza porcina (gripe porcina) es una enfermedad respiratoria muy contagiosa de los cerdos causada por el virus de la influenza tipo A, el cual provoca brotes comunes de influenza entre estos animales. Las personas usualmente adquieren el virus de la influenza porcina (AH1N1) presentan la misma sintomatología clínica que una influenza causada por un virus humano, con fiebre, rinorrea, cefalea y malestar general; sin embargo se ha evidenciado que algunos de los casos no han presentado fiebre.

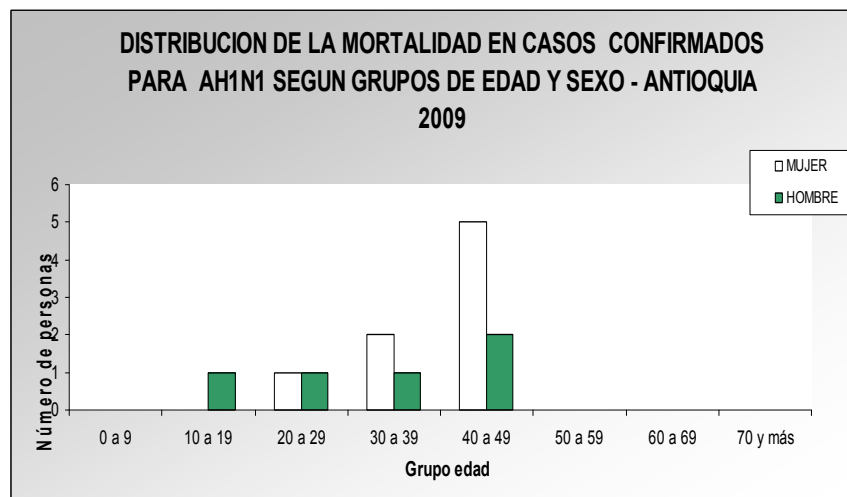
Las formas más graves se han notificado en Canadá, Costa Rica, Argentina, México, Estados Unidos detectándose en los 2 últimos países mencionados anteriormente la presencia de síntomas como diarrea y vomito.

El virus de la influenza porcina A (H1N1), también llamada S-OIV (swine-origin influenza virus) desarrollo la capacidad de transmitirse fácilmente de persona a persona, afectando prevalentemente a los adultos jóvenes que oscilan entre los 20 a 45 años y niños. El nuevo virus parece ser el resultado de una nueva reorganización genética entre un virus porcino que viene circulando en Norteamérica desde hace mas de 10 años y un virus porcino aislado en Europa y Asia.

DISTRIBUCION DE CASOS CONFIRMADOS PARA AH1N1 POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO, ANTIOQUIA 2009³



DISTRIBUCION DE LA MORTALIDAD DE CASOS CONFIRMADOS PARA AH1N1 SEGÚN GRUPO DE EDAD Y SEXO, ANTIOQUIA 2009⁴



³ Base de datos personas monitoreada AH1N1 en el Departamento, SIVIGILA.

⁴ Base de datos personas monitoreada AH1N1 en el Departamento, SIVIGILA.

CLASIFICACION DEL CASO INFLUENZA AH1N1³⁸

Caso sospechoso Influenza AH1N1

Persona de cualquier grupo de edad que presenta signos y síntomas de Infección Respiratoria Aguda con manifestaciones clínicas leves o enfermedad similar a influenza (ESI) de inicio súbito, con fiebre mayor de 38 °C y tos, y otros síntomas de tracto respiratorio superior, de no más de siete (7) días de evolución.

Caso probable Influenza AH1N1

Persona con Infección Respiratoria Aguda Grave (o que amerita hospitalización), o con Infección Respiratoria Aguda Grave inusitada (IRAG inusitada). Se aclara que la IRA grave de tipo inusitado es todo caso que se hospitalice por IRA, que reúna cualquiera de las siguientes condiciones:

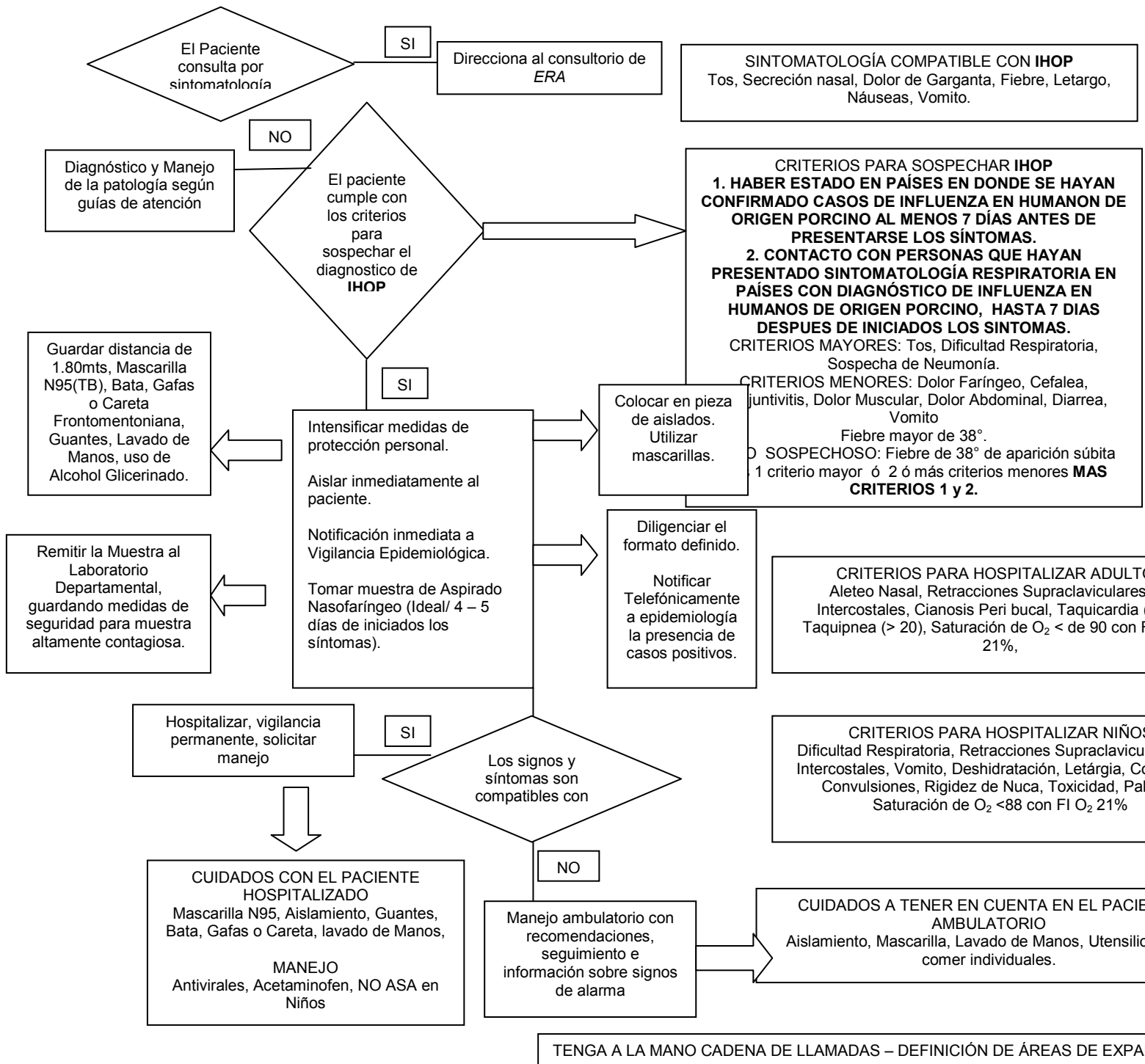
- Población previamente sana en el rango de 5 a 65 años de edad.
- Ser un trabajador de la salud.
- Corresponde a un conglomerado.
- El profesional de salud perciba como un caso inusitado o inusual.
- Muertes por infección respiratoria aguda de causa desconocida.

Caso confirmado Influenza AH1N1

Persona clasificada como caso sospechoso o probable, vivo o muerto, en quien se identifica el virus de Influenza A (H1N1) por el laboratorio mediante prueba de RT-PCR (PCR en tiempo real), secuenciación genética ó cultivo viral.

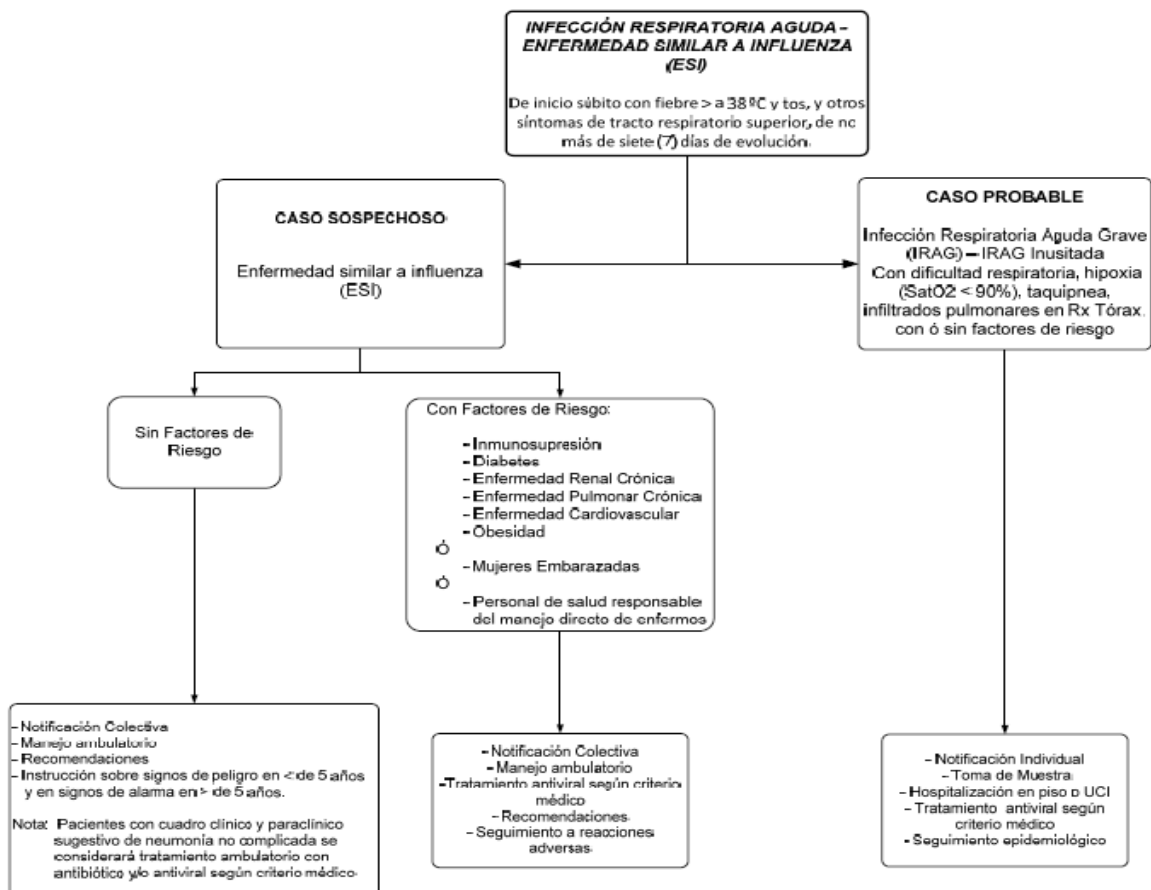
Persona que muere por causa de una infección respiratoria aguda de etiología desconocida con contacto estrecho domiciliario o institucional con caso confirmado de Influenza A (H1N1).

DIAGRAMA DE NAVEGACION FRENTE A UN CASO SUGESTIVO DE INFLUENZA EN HUMANOS DE ORIGEN PORCINO (IHOP)⁵



⁵ Grupo vigilancia epidemiológica Dirección Seccional de Salud de Antioquia y Ministerio de la Protección Social. Protocolo para influenza humana de origen porcino. Abril 2009.

Para facilitar la toma de decisiones clínicas y de salud pública, conforme a las guías de manejo y protocolos de vigilancia, en la Figura 1 se presenta el Algoritmo que esquematiza la aplicación de los criterios señalados para la clasificación epidemiológica, y manejo clínico de los casos según corresponda.



Recolección y toma de muestra³⁹

Se recomienda en lo posible, la toma de aspirado nasofaríngeo, para mejorar la sensibilidad de la prueba diagnóstica. Se aclara que según el último lineamiento expedido por el Ministerio de Protección Social la muestra se tomara en los casos de IRAG o que en su momento hayan fallecido por neumonía atípica.

Materiales:

- Con la sonda nasogástrica N° 8, tomar la medida de la punta de la nariz al lóbulo de la oreja. Esta longitud de la sonda es lo que se introduce por la fosa nasal.
- Con una jeringa de 10 cc tomar 1 ml de solución salina estéril (pH: 7.0) e introducirlo a través de la sonda.
- Aspirar todo el material de la secreción nasofaríngea que sea posible. Si la muestra se ve con moco o turbia se considera adecuada., de lo contrario se debe repetir el procedimiento en la otra ventana nasal.

- Agregar la muestra al tubo estéril que contiene el medio de transporte distribuido por el Laboratorio Departamental de Salud Pública.
- Rotular claramente el recipiente con los datos de identificación del paciente.

Medio de transporte viral:

- Este medio será suministrado por el Laboratorio Departamental de Salud Pública ubicado en el decimo piso del Hospital General de Medellín y debe conservarse congelado (-20°C).
- Al momento de utilizarse para depositar la muestra, debe estar descongelado.
- Si no se cuenta con el medio de transporte viral, utilizar 2 mililitros de solución salina (pH: 7.0) estéril en tubo tapa rosca.
- Una vez recolectadas las muestras respiratorias, deben refrigerarse de inmediato hasta el envío al LDSP, para conservar la viabilidad del virus. Las muestras NO SE DEBEN CONGELAR.

Medidas de Bioseguridad para la personal que toma la muestra⁴⁰

La recolección de la muestra se debe realizar en un sitio destinado para tal fin. Recordar la continua desinfección de superficies e instrumentos con alcohol antiséptico o hipoclorito 0.5%.

Los elementos de protección personal mínimos son:

1. Bata manga larga, puño ajustado. Idealmente desechable cuando se está ante un caso sospechoso.
2. Gorro.
3. Tapabocas de alta eficiencia N95.
4. Gafas o careta de protección ocular.
5. Doble guante.

Recordar el orden y la manera adecuada de colocarse cada elemento. Para retirarlos, lo primero que se quita son los guantes externos, con el otro par de guantes todavía puestos, se retiran las gafas o careta, la bata, y el tapabocas. Los elementos desechables se descartan en bolsa roja para riesgo biológico. Las gafas y la careta se desinfectan. Finalmente se retira el segundo par de guantes y se hace un lavado de manos adecuado.

Transporte³⁹

Para el envío de la muestra, se debe utilizar triple empaque:

- **Empaque primario:** lo constituye el tubo de recolección de la muestra que contiene el medio de transporte.
- **Empaque secundario:** recipiente que contiene el tubo (empaque primario) enrollado en papel absorbente. Ideal que este empaque secundario sea un frasco resistente y de cierre hermético.
- **Empaque terciario:** Nevera de icopor con pilas refrigerantes que contiene el empaque primario dentro del secundario, vigilando para que estos, se conserven en posición vertical.

Almacenamiento³⁹

Las muestras deben ser enviadas lo antes posible al Laboratorio de Salud Pública Departamental antes de las 48 horas. Siempre las muestras deben permanecer refrigeradas y llegar con la Ficha de notificación del SIVIGILA

INDICACIONES PARA EL USO Y CONTROL DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON OSELTAMIVIR ³⁸

La administración de tratamiento con Oseltamivir está indicada en todos los casos de Infección Respiratoria Aguda con signos y síntomas de dificultad respiratoria y/o en condición de vulnerabilidad. En todo caso, la administración de Oseltamivir en menores de un (1) año y durante el primer trimestre de embarazo, se hará según criterio médico, valorando el riesgo beneficio y las recomendaciones de dosificación dadas en las guías de manejo de la Enfermedad similar a la Influenza que actualmente expiden.

Los medicamentos con principio activo Oseltamivir adquiridos y distribuidos por el Ministerio de la Protección Social a las Entidades Territoriales para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad producida por el virus pandémico H1N1(09), son de distribución gratuita, por tanto las Entidades Territoriales serán las responsables de la distribución a su Red de EPS/IPS en su área de jurisdicción.

De acuerdo a la evidencia clínica reportada en la literatura médica, las posibles reacciones adversas que se pueden presentar con la administración del Oseltamivir, son:

Reacciones Gastrointestinales: náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea; casos raros de trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal; insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Reacciones de hipersensibilidad/Dérmicas serias: reacciones anafilácticas/anafilactoides, dermatitis, exantema, eccema, urticaria, edema angioneurótico; casos raros de reacciones dérmicas serias, incluyendo necrólisis epidérmicas tóxicas, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

Eventos neuropsiquiátricos: trastornos neurológicos y de conducta, tales como convulsiones y trastornos psiquiátricos; alteraciones del comportamiento, conducta anormal, alucinaciones y delirio; estos eventos pueden ocurrir asociados con encefalopatías o encefalitis sin daño severo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lancet Infect Dis 2005; 5: 718–725 Understanding the symptoms of the common cold and influenza
2. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1410–16 era 4
3. Pons MW: Isolation of influenza virus ribonucleoprotein from infected cells. Demonstration of the presence of negative-stranded RNA in viral RNP. *Virology* 1971; 46:149–160
4. Compans RW, Meier-Ewert H, Palese P. Assembly of lipid-containing viruses. *J Supramol Struct* 1974; 2:496-511
5. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243–47 era 3
6. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87: 1944-1950.
7. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, et al: Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006; 193: 1229–1235
8. Aguirre-Muñoz CA, Arango-Restrepo AE. Influenza aviar: estado actual. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 411-437
9. revista, Medicina y laboratorio.
10. Klenk HD, Rott R, Orlich M, Blodorn J. Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 1975; 68: 426-439
11. Schmitt AP, Lamb RA. Influenza virus assembly and budding at the viral budzone. *Adv Virus Res* 2005; 64: 383-416
12. Treanor JJ. Infl uenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 6th edn. London: Churchill Livingstone, 2005.
13. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-179
14. Beutler B. Science review: key inflammatory and stress pathways in critical illness—the central role of the Toll-like receptors. *Crit Care* 2003; 7: 39–46.
15. Proud D, Reynolds CJ, Lacapra S, Kagey-Sobotka A, Lichenstein LM, Naclerio RM. Nasal provocation with bradykinin induces symptoms of rhinitis and a sore throat. *Am Rev Respir Dis* 1988; 173: 613–16
16. Rees GL, Eccles R. Sore throat following nasal and oropharyngeal bradykinin challenge. *Acta Otolaryngol* 1994; 114: 311–14.
17. Georgitis JW. Nasopharyngitis, pharyngitis, and tonsillitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993; 13: 109–
18. Leung AKC, Robson WLM. Sneezing. *J Otolaryngol* 1994; 23: 125–29.
19. Eccles R. Upper airway reflexes and involvement of the lower
20. Mygind N, Secher C, Kirkegaard J. Role of histamine and antihistamines in the nose. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983; 128: 16–20.
21. Hayden FG, Diamond L, Wood PB, Korts DC, Wecker MT. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 89–97.
22. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001; 56: 366–72.
23. Falck B, Svanholm H, Aust R, Backlund L. The relationship between body posture and pressure in occluded maxillary sinus of man. *Rhinology* 1989; 27: 161–67.
24. Ayub M, Thale AB, Hedderich J, Tillmann BN, Paulsen FP. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4900–07
25. Guieu JD, Hellon RF. The chill sensation in fever. *Pflugers Arch* 1980; 384: 103–04
26. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Front Biosci* 2004; 9: 143–49.
27. Schaefer M, Schmidt F, Neumer R, Scholler G, Schwarz M. Interferon-alpha, cytokines and possible implications for mood disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4 (suppl 1): 111–13
28. WHO global influenza preparedness plans. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Génova, 2005. Pág. 7.
29. Richardson JC, Akkina RK. NS2 protein of influenza virus is found in purified virus and phosphorylated in infected cells. *Arch Virol* 1991; 116: 69-80
30. Nayak DP, Hui EK, Barman S. Assembly and budding of influenza virus. *Virus Res* 2004; 106: 147-165
31. Gottschalk A: The influenza virus neuraminidase. *Nature* 1958; 181:377–378
32. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol* 2003; 84: 2285-2292.
33. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91: 572-579
34. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed.
35. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J: Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1166-1169

36. <http://www.biologia.edu.ar/viruslocal/virus%20de%20la%20influenza.htm>
37. Universidad de Antioquia. La Clínica y el Laboratorio. Medicina y Laboratorio 2009; 15 (3-4): 111-144.
38. Colombia. Cundinamarca. Ministerio de la Protección Social. Protocolo para influenza humana de origen porcino. Abril 2009. Bogota: El Ministerio; 2009.
39. Dirección Seccional de Salud de Antioquia y Ministerio de la Protección Social. Recomendaciones para la recolección de muestras de pacientes de caso sospechoso de influenza humana AH1N1. Abril 2009.
40. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control. Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Similar a la Influenza (ESI), Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) e IRAG Inusitada. 2008
41. Center for Disease Control and Prevention. [Sitio Internet] Disponible en: http://www.cdc.gov/swineflu/casedef_swineflu.htm Consulta: abril 29 de 2.009
42. Dirección Seccional de Antioquia. Subdirección de Atención a las personas. Alcaldía de Medellín. Secretaría de Salud. Abril 2009