

Evidencias para el diagnóstico y tratamiento de influenza en adultos

Evidence for the Diagnosis and Treatment of Influenza in Adults

Héctor Prado Calleros,* Alejandro Prado Abarca**

Resumen

La influenza es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda; en humanos los virus de la influenza A o B son responsables de los brotes y epidemias, con morbilidad y mortalidad significativa.

A partir del contexto clínico y epidemiológico, y mediante pruebas de laboratorio, se puede establecer el diagnóstico de influenza. En algunos casos, el tratamiento con terapia antiviral basado en un inhibidor de la neuraminidasa puede acortar la duración de los síntomas, además de reducir la ocurrencia de complicaciones particularmente en individuos inmunocomprometidos o con alto riesgo de complicaciones.

Palabras clave: influenza, diagnóstico, tratamiento

Summary

Influenza is an acute respiratory infectious disease; in humans, influenza A or B viruses are responsible for outbreaks and epidemics, with significant morbidity and mortality.

From the clinical and epidemiological context, and through laboratory tests, the diagnosis of influenza can be established. In some cases, treatment with antiviral therapy based on a neuraminidase inhibitor may shorten the duration of the symptoms, in addition to reducing the complications particularly in immunocompromised individuals or at high risk of complications.

Keywords: influenza, diagnosis, treatment

*Director de enseñanza e investigación HG Manuel Gea González

**Especialista en otorrinolaringología

Correspondencia:
Héctor Prado Calleros
hmpradoc@hotmail.com

Sugerencia de citación: Prado Calleros H, Prado Abarca A. Evidencias para el diagnóstico y tratamiento de influenza en adultos. Aten Fam. 2018;25(3):118-122. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2018.3.65310>

Introducción

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda, la causan virus pertenecientes a la familia *Orthomixoviridae*; los virus de la influenza A o B son responsables de los brotes y epidemias y presentan tasas de morbimortalidad significativas.^{1, 2}

Los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de Estados Unidos reportaron más de 300 000 casos positivos de 2010 a 2015. En México, de 2015 a 2016 se reportaron 9 721 casos de influenza, con 537 muertes.^{1, 3, 4} Entre las semanas epidemiológicas 40 de 2017 y 18 de 2018 fueron confirmados 3 504 casos positivos y se notificaron 129 defunciones.⁵

Se estima que los costos asociados con la influenza en Estados Unidos exceden los diez mil millones de dólares anualmente.⁶

La influenza se transmite principalmente mediante gotas de partículas grandes >5 micras.^{2, 7}

Debido al impacto que tiene la influenza en la salud, este estudio se enfocó en la búsqueda de evidencias en la literatura científica para el diagnóstico y tratamiento de la influenza.

Métodos

En marzo de 2018 se realizó una búsqueda en PubMed utilizando las palabras *influenza*, *diagnóstico* y *tratamiento*.

Se seleccionaron los artículos con mayor nivel de evidencia: estudios controlados, revisiones sistemáticas con metaanálisis y guías.

Resultados

Se localizaron artículos que contienen evidencias relevantes para el diagnóstico y tratamiento de influenza.

Prevención

Una revisión sistemática de la vacuna contra la influenza arrojó que tiene 59% de eficacia en adultos de 18 a 65 años; sin embargo, en algunas temporadas presentó poca o nula eficacia. La red para la efectividad de la vacuna contra influenza de Estados Unidos calculó su efectividad en 36%. La vacuna confiere protección de 25% ante los tipos A(H3N2), 67% para los virus pandémicos A(H1N1) y 42% para los tipos B de la temporada 2017-2018.^{8, 9}

El Comité Consultivo de Prácticas de Inmunización (The Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP, por sus siglas en inglés) recomienda la vacunación de influenza para todo el personal sanitario para reducir la transmisión en el entorno hospitalario.^{3, 10}

Cuadro clínico y diagnóstico clínico

El periodo de incubación es de dos días en promedio; la duración media de diseminación viral es de cuatro a cinco días.^{2, 11}

La influenza se presenta con un inicio súbito de síntomas: afección sistémica con fiebre, cefalea, mialgias, debilidad y datos de infección respiratoria alta; se pueden agregar síntomas gastrointestinales en 10 a 20% de la población pediátrica. En casos con enfermedad complicada se presentan síntomas respiratorios bajos.^{2, 12}

Al evaluar a un paciente con enfermedad respiratoria aguda, si surge la sospecha clínica de enfermedad similar a influenza y se llega al diagnóstico oportuno de influenza, es importante identificar en qué pacientes es apropiado iniciar tratamiento y realizar exámenes complementarios cuando la probabilidad de influenza es intermedia o baja, también ante la sospecha de complicaciones como neumonía.^{12, 13}

Para distinguir clínicamente el diagnóstico de influenza se ha calculado que la ocurrencia de fiebre y tos e inicio rápido de la enfermedad tiene sensibilidad de 27% a 78% y especificidad de 55% a 95%. Con la presencia de tos, cefalea y dolor faríngeo se ha reportado sensibilidad de 80% y especificidad de 78%.¹²

En un análisis retrospectivo en adolescentes y adultos con sintomatología de influenza, el mejor predictor para influenza confirmada por laboratorio fue la combinación de fiebre y tos en un plazo de 48 horas, con valor predictivo positivo del 79%.¹⁴

En un estudio en niños y adultos con sintomatología de influenza se encontró una prevalencia de influenza confirmada por laboratorio de 72% basada en cultivo viral y 79% basada en reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR). La tos y la fiebre fueron los únicos datos clínicos asociados con resultado positivo mediante RT-PCR.¹⁵

En otro estudio en pacientes con tos y fiebre, la posibilidad de infección por influenza fue de 76% durante la temporada, mientras que en los periodos inmediatos anterior y posterior fue de 42%.¹⁶

En una cohorte de pacientes con enfermedad respiratoria aguda en un departamento de urgencias, el diagnóstico de influenza utilizando criterios de enfermedad similar a influenza (temperatura corporal de más de 37° C con tos o dolor de garganta) tuvo sensibilidad de 31% y especificidad de 88%.¹⁷

De 497 episodios de infección respiratoria superior, durante los inviernos de 1992 a 1994, se identificó influenza en 43% de los casos; fuera de temporada, los patógenos más comunes fueron rinovirus (52%), coronavirus (26%) y los virus de influenza representaron 10%.²

Estudios de Laboratorio

Se deben realizar pruebas complementarias para el diagnóstico de influenza cuando el resultado influirá en las decisiones de manejo, tales como iniciar terapia antiviral o antibacteriana, realizar otras pruebas diagnósticas confirmatorias o implementar medidas de control de la infección.^{18, 19, 20, 21}

La RT-PCR convencional es la modalidad más sensible y específica y diferencia entre los tipos y los subtipos de la influenza (H1N1, H5N1 y H7N9).^{18, 22}

Los ensayos moleculares rápidos, pueden distinguir entre la influenza A y B pero no entre los subtipos; para influenza A su sensibilidad es 92%, para influenza B su sensibilidad es 95%.^{18, 23}

Las pruebas rápidas tradicionales de antígeno de influenza (RIDT) proveen datos cualitativos. Su sensibilidad de acuerdo con los resultados de dos metaanálisis fue de 54-62% en adultos y de 66.6% en niños. La especificidad fue de 70% a 98%. Tienen mayor sensibilidad para influenza tipo A (71%-99%) que para influenza tipo B (33%-100%).¹⁸

Con las RIDT, los resultados falsos negativos ocurren con más frecuencia que los falsos positivos, y los resultados negativos no excluyen la infección del virus de influenza, por lo que se recomienda realizar al menos seguimiento ambulatorio durante de las 48 horas posteriores, para evaluar el estado de los pacientes o iniciar tratamiento.^{18, 19, 23, 24}

El cultivo viral, anteriormente reconocido como el “estándar de oro”, se utiliza para vigilancia epidemiológica, aunque no se utiliza para el manejo clínico porque los resultados están disponibles entre tres días y una semana, pero se puede utilizar en individuos que están relacionados epidemiológicamente con un brote.^{19, 22}

Se deben realizar estudios diagnósticos de influenza en los siguientes casos:^{18, 21}

- Pacientes ambulatorios inmunocompetentes que se presenten con enfermedad respiratoria febril aguda, con factores de alto riesgo para complicaciones.
- Pacientes ambulatorios inmunocomprometidos con enfermedad respiratoria febril aguda, sin importar el tiempo desde la aparición de la enfermedad
- Pacientes con enfermedades respiratorias febriles agudas, que tienen diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, independientemente del tiempo transcurrido desde la aparición de la enfermedad
- Individuos que desarrollan fiebre y síntomas respiratorios después de la admisión hospitalaria, sin importar el tiempo desde la aparición de la enfermedad
- Trabajadores de la salud, residentes o visitantes en una institución con brote de influenza con enfermedad respiratoria febril aguda
- Sospecha de infección con virus de la variante A H3N2 (en individuos con enfermedad respiratoria febril que han tenido exposición a animales de traspatio) y en los individuos con una enfermedad respiratoria febril que viven en regiones agrícolas donde se han detectado casos de AH3N2

Pronóstico

La influenza es una infección autolimitada en la población general, usualmente con mejoría de los dos a los cinco días.²

Los pacientes inmunocomprometidos con influenza cursan con enfermedad más severa y más complicaciones.¹¹

Complicaciones de influenza

La neumonía es la complicación más común, con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes; otras complicaciones menos frecuentes son la miositis, afecciones al sistema nervioso central y complicaciones cardíacas.²

La sospecha clínica de neumonía primaria por influenza debe considerarse cuando los síntomas persisten y aumentan en vez de resolverse, se puede observar fiebre alta, disnea y cianosis.¹⁸

La neumonía bacteriana secundaria puede complicar la influenza. Los patógenos comunes son *Streptococcus pneumoniae* (48%), *Stafilococcus aureus* (19%) y *Haemophilus influenzae*. La neumonía bacteriana secundaria contribuye sustancialmente a la morbilidad y mortalidad, especialmente entre los individuos mayores de 65 años.^{2, 25)}

Tratamiento

Dos clases de fármacos antivirales están disponibles para el tratamiento de influenza:²⁶

- a) Los inhibidores de neuraminidasa: oseltamivir, zanamivir, y peramivir; activos contra la influenza A y B.
- b) Los adamantanes: amantadina y rimantadina solo son activos contra la influenza A; debido a un marcado aumento de resistencia a estos fármacos, el ACIP recomienda que los adamantanes no sean utilizados para el tratamiento de la influenza.²⁶

Oseltamivir y zanamivir son fármacos de categoría C del embarazo; no se han reportado eventos adversos relacionados con la administración de oseltamivir o zanamivir en mujeres embarazadas.²⁶

Cuando se inicia terapia antiviral en etapa temprana con un inhibidor de la neuraminidasa se puede acortar

la duración de los síntomas en la mitad del tiempo; el beneficio ha sido mayor cuando se administra en las primeras 24 a 30 horas en pacientes febriles.^{27, 28}

Se ha reportado que la terapia antiviral reduce la severidad y la incidencia de las complicaciones de influenza, la estancia hospitalaria y la mortalidad asociada a influenza.^{28, 29, 30, 31, 32}

En pacientes inmunocompetentes con enfermedad similar a influenza, el riesgo de neumonía parece reducirse.^{33, 34}

A finales del año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió retirar el oseltamivir de la lista de medicamentos esenciales, por considerar que no hay evidencia que sustente su uso asociado con la reducción en el número de hospitalizaciones y complicaciones; el fármaco ahora pertenece al grupo de medicamentos complementarios, cuyas indicaciones se restringen a escenarios clínicos particulares.^{35, 36}

Los datos disponibles publicados en estudios financiados por los fabricantes mantienen el beneficio de oseltamivir ya que reduce el tiempo de la sintomatología y ocurren menos complicaciones de las vías respiratorias bajas que requerirán antibióticos.²⁸

Indicaciones para el tratamiento

Se recomienda la pronta iniciación de la terapia antiviral con un inhibidor de la neuraminidasa en individuos con infección de influenza sospechada o confirmada, cuando esté presente cualquiera de las siguientes características:^{26, 37}

- Enfermedad que requiera hospitalización: (Grado 1B)
 - Enfermedad severa (con afección de las vías respiratorias bajas o desaturación de oxígeno)
 - Enfermedad progresiva (que afecta la vía respiratoria inferior)

- Enfermedad complicada (neumonía)
- Pacientes con factores de riesgo para complicaciones de influenza, aunque inicialmente sean vistos con enfermedad leve (grado 1A), incluyendo:
 - Adultos mayores de 65 años o niños menores de dos años
 - Mujeres embarazadas y mujeres hasta con dos semanas del postparto (Grado 2C)
 - Residentes de hogares de ancianos.
 - Individuos con afecciones médicas crónicas:
 - Enfermedad pulmonar, incluyendo asma y EPOC
 - Enfermedad cardiovascular, excepto hipertensión aislada
 - Malignidad activa
 - Insuficiencia renal crónica
 - Enfermedad hepática crónica
 - Trastornos endócrinos o trastornos metabólicos incluyendo diabetes mellitus
 - Hemoglobinopatías, como la enfermedad de células falciformes
 - Cualquier afección neurológica que pueda comprometer el manejo de secreciones
 - Individuos con obesidad, particularmente con índice de masa corporal ≥ 40
- Pacientes con inmunosupresión, incluida la infección por VIH (especialmente con cuenta de células CD4 $< 200/\mu\text{l}$), trasplante de órganos o células hematopoyéticas, trastornos inflamatorios tratados con inmunosupresores

De estos grupos descritos, aquellos con mayor riesgo de complicaciones son enfermedad pulmonar subyacente o inmunosupresión severa.

Los adultos con enfermedad leve, sin condiciones de alto riesgo, y menores de 65 años no requieren pruebas diag-

nósticas o tratamiento (Grado 1B); sin embargo, si estos pacientes se presentan dentro de las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad, el tratamiento antiviral puede ser considerado para reducir la duración de la misma (Grado 2C).³⁸

Los pacientes que se deben tratar con antiviral son los que tienen factores de riesgo de complicaciones, resultado negativo en una prueba rápida del antígeno para influenza, pero en quienes la sospecha clínica de infección por influenza sea alta.²⁶

El control de la fiebre es importante, particularmente en pacientes embarazadas.²⁶

Los antibióticos están indicados solo para complicaciones bacterianas asociadas. La elección de los antibióticos para la neumonía debe guiarse por tinción de Gram y cultivo de expectoración. Deben utilizarse antibióticos eficaces contra los patógenos bacterianos más comunes, como una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) o una quinolona de espectro extendido (levofloxacina o moxifloxacino).²⁶

Aspectos relevantes

El uso de reglas de decisión clínica para el diagnóstico de influenza determina que la presencia de fiebre más tos y la fiebre más tos con inicio rápido tienen una certeza moderada para diagnóstico de influenza; la decisión de utilizar pruebas diagnósticas de laboratorio depende del contexto clínico y de la normatividad para la vigilancia epidemiológica.³⁹

En los casos esporádicos de enfermedad similar a influenza o en el caso de un paciente hospitalizado con inicio agudo de enfermedad pulmonar severa, es importante establecer rápidamente un diagnóstico viral específico usando pruebas de laboratorio, especialmente ante la

posibilidad de aparición de patógenos virales nuevos.^{2,18}

Referencias

- Cuitláhuac RM, Pablo KM, José NR. Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva. *Gac Med Mex.* 2017;153:205-213.
- Raphael D, Martin SH, and Thorner AR. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. UpToDate [internet. Consultado el 15 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults>
- Thompson, MG, et al. Estimates of deaths associated with seasonal influenza-United States, 1976-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2010;59(33):1057-62.
- Prevention CfDCA. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report: U.S. Virologic Surveillance [internet. Consultado el 15 de octubre de 2015]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>
- Epidemiología DGd. Informe semanal Temporada de Influenza 2017-2018/Semana 16 [internet. Consultado el 5 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/323002/INFLUENZA_2018_SE18.pdf
- Angelique MN., et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine.* 2007;25(27):5086-96.
- Richard VL. Transmission of influenza A in human beings. *The Lancet infectious diseases.* 2007;7(12):760-61.
- Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson, LA. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness-United States, January 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* 2015;64(1):10-15.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, & Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases.* 2012;12(1):36-44.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports.* 2011;60(RR-7):1.
- Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clinical infectious diseases.* 2013;58(2):214-24.
- Ebell MH, Afonso A. "A systematic review of clinical decision rules for the diagnosis of influenza". *The Annals of Family Medicine.* 2011;9(1): 69-77.
- Michael BR, Sandra B, and David NR. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Annals of internal medicine.* 2003;139(5):321-329.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, & Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Archives of internal medicine.* 2000;160(21): 3243-47.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, & Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clinical infectious diseases.* 2000;31(5):1166-1169.
- Stein J, Louie J, Flanders S, Maselli J, Hacker, JK, Drew WL, & Gonzales R. Performance characteristics of clinical diagnosis, a clinical decision rule, and a rapid influenza test in the detection of influenza infection in a community sample of adults. *Annals of emergency medicine.* 2005;46(5):412-19.
- Dugas AF, Valsamakis A, Atreya MR, Thind K, Manchego PA, Faisal A. Clinical diagnosis of influenza in the ED. *The American journal of emergency medicine.* 2015;46(5):770-75.
- Raphael D. Diagnosis of seasonal influenza in adults [internet. Consultado el 5 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults>
- Renee RK, and Michael E. Klepser. A systematic review of rapid diagnostic tests for influenza: considerations for the community pharmacist. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2017;57(1):13-19.
- Mark HE. Diagnosing and treating patients with suspected influenza. *American family physician.* 2005;72(9):1789.
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG. Seasonal influenza in adults and children —diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 2009;1003-1032.
- Rybak, MJ, Aeschlimann JR, and LaPlante KL. Laboratory tests to direct antimicrobial pharmacotherapy. *Dipiro JT, 7th edition, United States: The McGraw-Hill Companies, Inc.* 2008.
- Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2017;167(6):394-409.
- Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, Brewer T, & Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2012;156(7):500-511.
- Ville TP, Murti KG, and Jonathan AM. "Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia". *The Journal of infectious diseases.* 2005;192(2):249-57.
- Zachary, KC. Treatment of seasonal influenza in adults. UpToDate, Waltham, MA [internet. Consultado el 5 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults>
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D & Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;326(7401):1235.
- Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, & Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet.* 2015;385(9979):1729-1737.
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, & Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *The Lancet.* 2006;367(9507): 303-313.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(8):1016-24.
- Miguel AH, Marc L. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clinical infectious diseases.* 2011;53(3):277-79.
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonard-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The lancet Respiratory medicine.* 2014;2(5):395-404.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, & Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545.
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer, EA, Jones M, & Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2547.
- Mark HE. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ.* 2017;358;j3266.
- Kmietowicz Zosia. Who downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ.* 2017;357;j2841.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians [internet. Consultado el 22 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bressee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza —recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(1):1-24.
- Dirección General de Epidemiología. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza. Secretaría de Salud [internet. Consultado el 5 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>