

Gripe clásica y actual

María del Carmen Maroto Vela (1), Gonzalo Piédrola Angulo (1)

1) Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. España

La gripe es una enfermedad febril aguda, con elevado poder de difusión, que produce alteraciones respiratorias y sistémicas, que cursa en forma de brotes de diferentes grados de intensidad, y de origen vírico.

Estructura

Los virus gripales pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, que se dividen en tres tipos A, B y C. Según sus principales diferencias antigénicas. Presentan una morfología esférica con una envoltura lipídica y toda una serie de

proteínas de la matriz (fig. 1): proteína M1 que aporta estabilidad al virión), y M2 que se encuentra solo en el Tipo A. En ambos se basan algunas de las actuaciones terapéuticas.

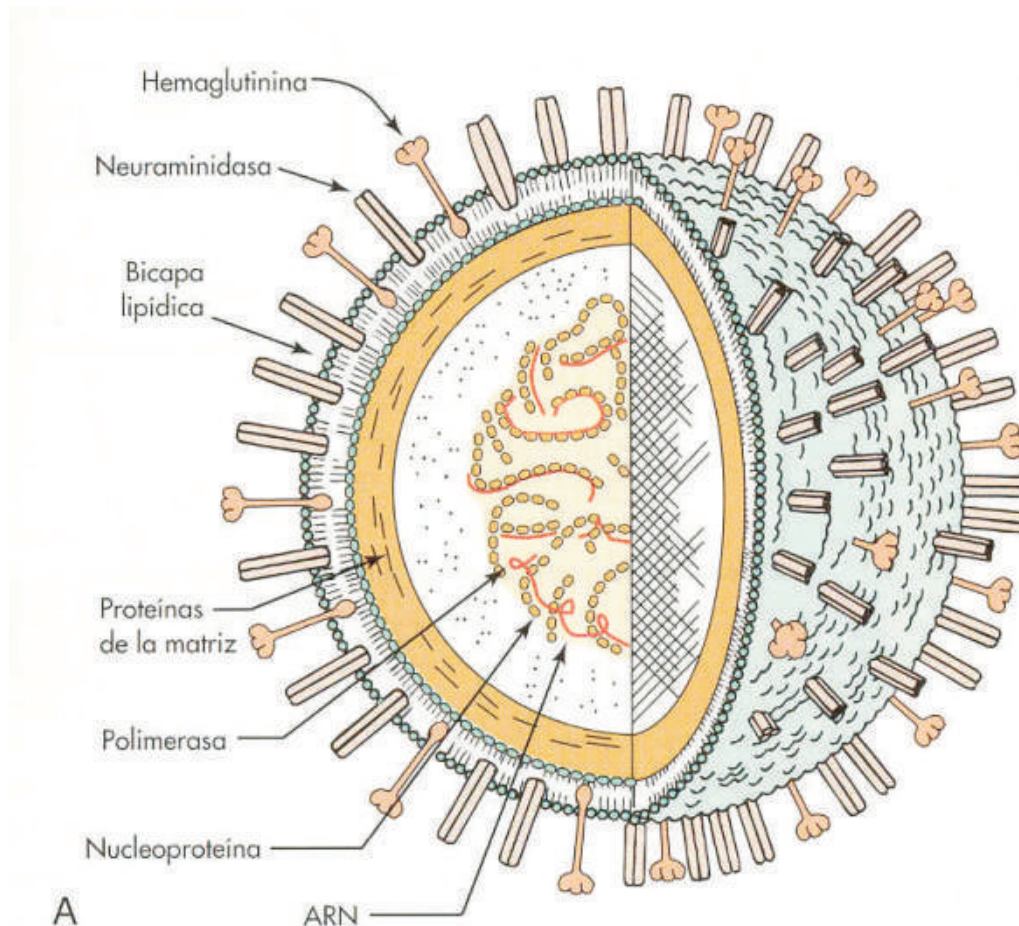


Figura 1. Estructura del virus de la gripe

Presenta además otras proteínas situadas en la envoltura, de gran transcendencia en el fenómeno de las variaciones producidas por el virus: la hemaglutinina (H), y la neuraminidasa (N). La Hemaglutinina es un trímero de un PM de 75.000-80.000 KD que forma el 25% de todas las proteínas y tiene una gran capacidad de fijación a las células respiratorias. Es el principal antígeno superficial, y da lugar a los anticuerpos protectores neutralizantes. En este momento se conocen 16 tipos antigénicos de moléculas (H1 a H16). La Neuraminidasa representa el 5% de las proteínas, y es una enzima que cataliza la separación del ácido siálico terminal liberando las células infectadas. Sus anticuerpos no neutralizan el virus, ni impiden la infección, pero reducen la capacidad de difusión. Tienen forma de seta y presentan un PM de 241 KD, conociéndose en este momento nueve variedades (N1 a N9).

Asimismo se encuentran dos proteínas víricas no estructurales, NS1 y NS2, que pueden existir en pequeñas cantidades. El ácido nucleico es un RNA monocatenario de polaridad negativa, que presenta ocho fragmentos de una trascendencia importante, no solo en su capacidad de codificación de las proteínas, sino en su gran capacidad de recombinación genética. Dichos ocho fragmentos darían lugar (fig. 2), a las siguientes proteínas: polimerasa básica 1 (PB1), polimerasa básica 2 (PB2), polimerasa ácida (PA), hemaglutinina (H), neuraminidasa (N), nucleocápside (Np), dos proteínas de envoltura (M1 y M2), y dos no estructurales (NS1 y NS2).

La nucleocápside del virus permite la clasificación del mismo en tres tipos (A, B y C). A su vez, cada tipo se dividirá en distintos subtipos, y éstos en clados y subclados.

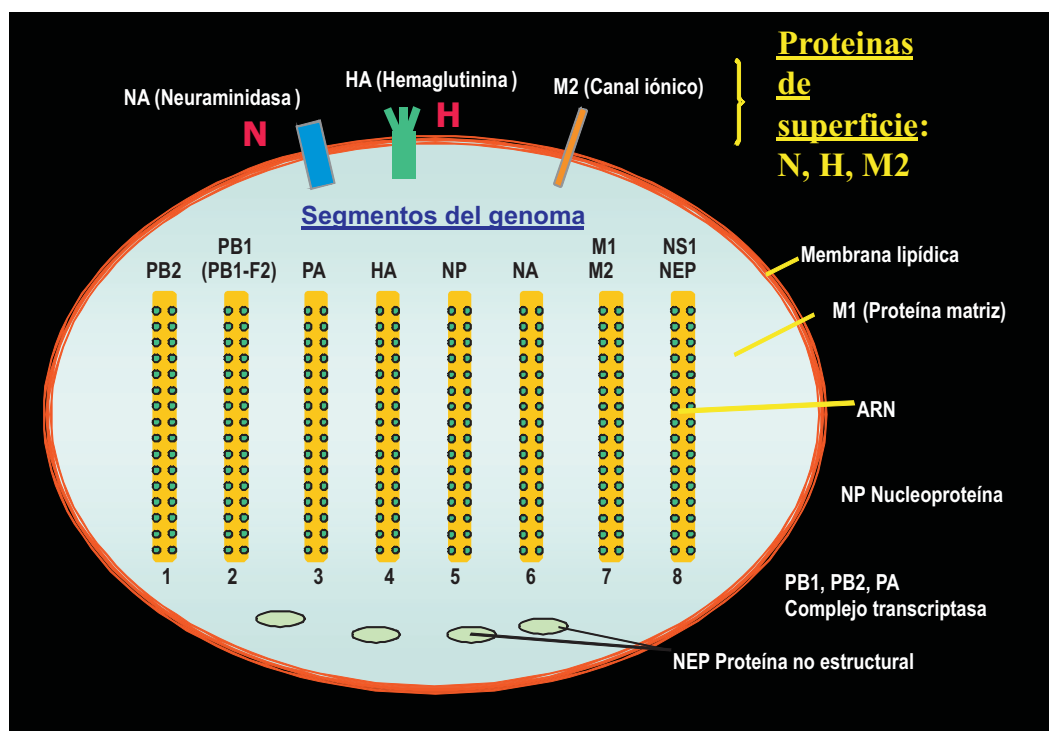


Figura 2. Virus de la gripe A

Denominación de los virus

Debido a la frecuente aparición de nuevos virus, es necesaria la denominación de los mismos, que se realiza de la siguiente manera. En primer lugar, el tipo antigénico (A ó B, ya que el C no existe en el hombre), el origen geográfico del laboratorio donde se produce el primer aislamiento (no donde aparecen los

primeros casos clínicos), después el número de la cepa aislada en el laboratorio de origen, el año y, lo que es más importante, la fórmula de sus antígenos superficiales H y N.

El nuevo virus responsable de nuestra actual pandemia es el A/California/04/2009/H1N1.

Variaciones del virus gripal

Una de las características típicas del virus de la gripe es la facilidad que tiene de sufrir cambios en su capacidad antigénica, lo que explicaría por qué continúa siendo una de las principales enfermedades epidémicas. Este fenómeno afecta sobre todo a las dos glicoproteínas externas del virus, pudiendo ser de dos tipos: variaciones menores o antigénic drift y mayores o antigénic shift.

Las variaciones menores se producen sobre todo en la hemaglutinina, y dan lugar a una cepa con la inclusión de nuevos aminoácidos capaces de alterar las estructuras secundarias y terciarias y, por lo tanto, sus propiedades antigénicas. Los individuos conservan un cierto grado de inmunidad parcial, lo que da lugar a pequeñas ondas epidémicas cuya intensidad está relacionada con la mayor o menor mutación producida.

Las variaciones mayores consisten en un cambio que se produce en varios antígenos de la H y la N por reordenamiento genético entre dos o más virus gripales A, o por mutación adaptativa producida por adaptación de un virus A de otra especie, tras sucesivos pases por personas.

En el caso de la posibilidad de reordenamiento genético, es necesario conocer la capacidad de los virus gripales de infectar diferentes especies además del hombre, tales como cerdos, caballos, mamíferos marinos y aves, en los que daría lugar, en caso de su recombinación, a diferentes virus. Así los nuevos virus pandémicos surgirían por intercambio de genes entre virus, por ejemplo aviares, que aportarían nuevas glicoproteínas de superficie, y virus humanos, que proporcionarían los genes capaces de permitir una replicación eficaz en el hombre.

Esta mezcla podría facilitarse por la presencia de una tercera especie capaz de infectarse por ambos virus, como el cerdo.

En cualquiera de los casos, se produce un virus "nuevo", frente al cual la población no presenta inmunidad, surgiendo graves epidemias o pandemias.

Y todo ello, en función de la existencia de distintos receptores en las células respiratorias humanas, que se podrían compartir con algunas otras especies, por ejemplo, de los animales anteriormente citados. Esto es lo que ocurrió en la incorporación del virus humano H1N1 de algunos genes aviares, dando lugar a H2N2.

Entre todos los animales, es el cerdo el que posee receptores siálicos en sus células

traqueales para los virus aviares y humanos, lo que la puede convertir en una "mezcladora" capaz de originar nuevos virus. Esto es lo que ocurrió en la epidemia de 1.918 (la mal llamada gripe española H1N1), que presentó una alta patogenicidad e infectividad, la de 1.957 (H1N1) con una baja patogenicidad, y la actual H1N1, de baja patogenicidad y baja-mediana infectividad. Todos ellos cursaron con una hemaglutinina del cerdo.

Características del actual virus A/California/04/2009 H1N1

El virus actual que ha dado lugar a una importante pandemia, es un mosaico genético formado en sus ocho fragmentos por genomas de distinto origen y procedencia, tal y como se ve en la tabla 1. Es decir, está compuesto por dos tipos de genes de la cepa clásica norteamericana del virus influenza porcino (nucleoproteínas y proteínas no estructurales), dos segmentos de la cepa de eurasia del virus influenza porcino (N y proteína M), el gen de la hemaglutinina de la cepa clásica (H), dos genes de origen aviar norteamericano (polimerasa PB2 y PA), y sólo un gen del virus influenza humano (polimerasa PB1).(2)

Esto ha dado lugar a que no se haya presentado una especial patogenicidad debido a varios hechos. No se ha introducido ninguna H nueva, como ocurrió en las pandemias de 1.918, 1.957 ó 1.968, ante la cual los individuos fueron susceptibles; no se ha introducido ninguna polimerasa PB1, de origen aviar como también había sucedido en aquellas pandemias; la hemaglutinina no ha presentado determinados residuos terminales capaces de producir una afectación multiorgánica, y no parece que, de momento, haya producido una resistencia importante, al Zanamivir y Oseltamivir. Por último, los aislados víricos presentan, de momento, un alto grado de estabilidad.

Pandemias gripales

Los brotes sufridos por la humanidad a lo largo, no de los años, sino de los siglos, han sido muy variados, describiéndose ya procesos similares en el siglo XVI en Italia, en 1.972 y en 1.809. Hirsch describió 299 brotes entre 1.173 y

Segmento genético	Origen: procedencia y área	
PB2 Polimerasa Básica Subunit 2	Aviar	Norteamérica
PB1 Polimerasa Básica 1 (PB1 -F2)	Humana	Subtipo H3N2, 1993
PA Polimerasa Ácida	Aviar	Norteamérica
HA Hemaglutinina	Porcina (H1)	Norteamérica
NA Neuraminidasa	Porcina (N1)	Eurasia
NP Nucleoproteína	Porcina	Norteamérica
M Proteína de la matriz M1, M2	Porcina	Eurasia
NS Proteínas no estructurales	Porcina	Norteamérica

Tabla 1. Virus A//California/04/2009/H1N1

Fuente: CDC, Eurosurveillance , 2009

1.875.

Realmente en el siglo XIX se han descrito diez epidemias, ocho en el XX, apareciendo la gripe aviar y la actual en el siglo XXI.

De todas ellas, la más importante fue la de 1.918, como ya hemos dicho llamada española (aunque se originó en China), ya que nuestro país fue el que más casos detectó, quizás porque al no participar en la guerra de esos años, careció de la censura sanitaria que tenían otras naciones que se encontraban inmersas en el conflicto bélico. Cursó con tres grandes oleadas y en ella murieron 40 millones de personas en todo el mundo.(1) La de 1.957-1958, llamada gripe asiática, H2N2, causó dos millones de muertos, con una alta morbilidad en niños, pero una importante mortalidad en ancianos. La de 1.968-1.969, llamada gripe de Hong Kong, H2N2, causó un millón de muertos y una baja morbilidad y mortalidad por su parecido genético con la H2N2.(6)

Patogenia

La infección del virus de la gripe se adquiere por medio de las secreciones respiratorias cargadas de virus, a partir de pequeñas partículas. Aunque el virus es aceptablemente estable en dichas partículas, su supervivencia se ve favorecida por la humedad y la baja temperatura (Hemes 1.960).

Cuando el virus llega al epitelio respiratorio, penetra en las células epiteliales cilíndricas y, si no se lo impiden las Ig A secretoras, comienza su replicación, desembocando en la muerte

celular por una necrosis como consecuencia de la pérdida de proteínas celulares, o por apoptosis.

Los virus liberados infectan las células adyacentes. El periodo que transcurre entre la incubación y el inicio de los síntomas y la diseminación viral oscila entre 18-72 horas, dependiendo de la cuantía del inóculo (Douglas 1.975). A nivel del aparato respiratorio produce una inflamación generalizada de laringe, traquea y bronquios con una mucosa hiperémica y edematosa. En los casos más graves, aparecen traqueobronquitis necrosante acompañada de hemorragias. Los pacientes con neumonías bacterianas muestran los cambios propios de esta complicación.

Desde el punto de vista inmunológico, el virus de la gripe determina una resistencia de por vida a la reinfección por virus homólogos (Noble 1.982), un cierto grado de protección dentro de cada subtipo, pero no parece proteger frente a otros subtipos víricos (Couch 1.983). Provoca la aparición de anticuerpos frente a la H y N, así como frente a las proteínas M y NP. El pico máximo de respuesta humoral se observa a las 4-7 semanas, declinando lentamente, y manteniéndose años después de la infección. Los anticuerpos presentes en pocas cantidades o dirigidos frente a una cepa heteróloga, sólo pueden modificar la gravedad y no prevenir la infección. Las respuestas de linfocitos se desarrollan alcanzando su pico unos catorce días tras la infección, y los Tc memoria pueden reducir la gravedad y acelerar la curación (Whimbey 1.994). En pacientes jóvenes afectados por gripe no complicada, sin neumonía, aparecen con frecuencia.

alteraciones funcionales respiratorias, y una alteración significativa de los movimientos ciliares. En los individuos con patología de base como asma o EPOC, se pueden producir descensos graves en el volumen espiratorio (Smith 1980). Uno de los aspectos más controvertidos del virus gripal es el estudio de los posibles factores capaces de aumentar la patogenicidad del mismo (Treanor 2005). Indudablemente la gravedad de los episodios epidémicos depende sobre todo del estado inmunitario del paciente, pero, además, se ha descrito la relación existente entre la estructura de corte de la hemaglutinina (capaz de favorecer el escape del virus) y su mayor capacidad de replicación.

Cuadro clínico

La gripe puede ser de dos tipos: no complicada y complicada. En el primer caso, tras un periodo de incubación corto (1-2 días), presenta una serie de síntomas, dentro de los cuales los más frecuentes son la fiebre (que puede durar tres días), y la tos. Se suele acompañar de otros síntomas como cefaleas, escalofríos, faringitis y postración. En general, son síntomas respiratorios no graves que pueden también estar producidos por otros virus como los rinovirus, adenovirus, etc. Suele evolucionar de forma favorable.

En el caso de los cuadros gripales que se complican, pueden aparecer neumonías víricas, neumonías secundarias producidas por bacterias, así como otros procesos como cuadros de crup, exacerbaciones de la enfermedad obstructiva crónica, asma, o incluso complicaciones no pulmonares (cardíacas, Guillain-Barré o incluso síndrome de Reye).

Todas estas complicaciones son más frecuentes en ancianos o personas con enfermedad de base cardíaca, respiratoria, metabólica en inmunodeprimidos y embarazadas.

Diagnóstico

Como en todo proceso vírico, la técnica más útil es el aislamiento del virus o la detección de antígenos víricos en las secreciones respiratorias. El primero se realiza en cultivos celulares y más del 70% de los positivos se detectan en los tres primeros días. No obstante en el caso de la aparición de un brote epidémico, es útil acelerar el proceso, al menos previo e indicativo, en la detección

inmunológica del antígeno vírico en las secreciones respiratorias, pudiéndose obtener resultados en aproximadamente media hora.

Estos métodos se acompañarán de la detección del ARN en muestras clínicas mediante técnicas de PCR simple frente al propio virus gripal, o con las más modernas múltiples, capaces de detectar diferentes agentes infecciosos (Coiras 2003).

El diagnóstico directo se completará con la identificación del virus mediante la descripción de su hemaglutinina y neuraminidasa, también mediante técnicas de PCR dirigidas a zonas específicas.

La demostración de anticuerpos mediante diferentes técnicas, preferentemente de ELISA, sólo sirve desde el punto de vista retrospectivo mediante la demostración de una elevación de los mismos, en dos tomas sucesivas separadas por un intervalo de 10-15 días.

Tratamiento

Existen dos tipos de tratamiento, los inespecíficos generales a todo proceso respiratorio normal, y los específicos frente al virus gripal. Dentro de estos últimos, en el momento actual existen dos grupos:

1) Inhibidores de la proteína M2, como la Amantadina y la Rimantadina, que actúa sólo frente a la gripe tipo A. Se elimina por la orina, lo que favorecerá su acumulo (sobre todo en el caso de la amantadina que no se metaboliza) por lo que es necesario cuidar las dosis en ancianos o pacientes con insuficiencia renal. Presentan fenómenos de resistencia cruzada por mutaciones puntuales en la región transmembrana de la proteína M.

2) Inhibidores de la Neuramidasa. Actúa inhibiendo el enzima capaz de destruir los receptores del virus en la célula huésped. La destrucción de estos receptores es necesaria para que los nuevos virus puedan salir de las células y diseminarse a otras nuevas. Es decir, impedirán la diseminación y, por tanto, la afectación de otras células. Deben administrarse en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas para ser eficaces. Son dos fármacos, el Zanamivir (Relenza) y el Oseltamivir (Tamiflu).

El primero no es activo por vía oral, administrándose por inhalación. El segundo se absorbe en el tracto gastrointestinal, pudiendo administrarse con la comida, lo que aumentaría la tolerancia gástrica.

El tratamiento precoz se asocia a una reducción de la enfermedad en 2-3 días, variando, según los diferentes autores, el porcentaje de disminución de complicaciones, con o sin tratamiento.

Uno de los temas controvertidos ha sido la posible aparición de resistencias, habiéndose encontrado, hasta este momento, dos tipos de mecanismos de adquisición de las mismas: por mutaciones en el marco catalítico de la neuraminidasa, o por afectación de la hemaglutinina en la región de unión al receptor, reduciendo la afinidad de la molécula por los receptores celulares. Estas resistencias son menores que con los adamantanos.

En la gripe actual se está utilizando sobre todo el Oseltamivir, tanto para los enfermos como en la quimioprofilaxis de los contactos, aunque en éstos se recomienda su uso moderado y no indiscriminado, a efectos de evitar la aparición de resistencias.

Breves nociones de epidemiología

La gripe es quizás la más infecciosa de todas las enfermedades transmisibles, con un elevado grado de contagiosidad.

Presenta distintos reservorios, tales como aves migratorias o domésticas, pero también pueden jugar un papel importante los equinos, los cerdos y, por supuesto, el hombre. Se transmite de forma directa a través de gotas grandes (superiores a 15 micras), medianas, e incluso pequeñas (inferiores a 5 micras), a través del contacto directo por secreciones, por aerosoles, pero también de forma indirecta, a través de las manos contaminadas por dichas secreciones respiratorias. Es pues, una clásica enfermedad de transmisión aérea.

La enfermedad produce un elevado índice de impacto en la sociedad por la incapacidad que puede dar lugar, con una restricción de la actividad laboral que, en el mejor de los casos, puede ser de 5-6 días. Esto entraría en el campo de los costes sanitarios directos, con un impacto económico elevado debido a la pérdida de productividad. Puede cursar como gripe estacional, epidémica o pandémica. La primera aparece en un área muy definida, y con preferencia en invierno. La gripe epidémica, circunscrita a alteraciones funcionales

respiratorias, una ciudad, pueblo o país, surge generalmente también en invierno en el hemisferio norte, y de mayo a septiembre en el hemisferio sur. Es producida por una única cepa, aún cuando pueden convivir dos cepas diferentes de un mismo subtipo. Comienza normalmente con un incremento de casos pediátricos, seguida de un aumento de neumonías en adultos con alguna enfermedad de base. La gripe pandémica surge como consecuencia de una elevada progresión de la epidémica, afectando a todas las zonas del planeta. Puede aparecer en diferentes estaciones, incluso en verano, en todos los grupos de edad, cursando en forma de oleadas, en los que los grupos no afectados en la primera onda son los más vulnerables en las siguientes. La segunda ola es la que suele causar más impacto.

Se produce por reordenamientos genéticos entre distintos virus, tal y como ya vimos en el fenómeno de las mutaciones, y normalmente cursan con una importante morbilidad y letalidad.

La gripe actual, pandémica, comienza en México, pero rápidamente se ha extendido a todos los países del mundo. Presenta una baja letalidad, al menos de momento.

Vacunas

Tanto ente la gripe estacional como la epidémica o la pandémica, la única solución real es la de disponer de una vacuna adecuada para inmunizar a la población. Debido al hecho de los cambios frecuentes del virus, se necesita saber, antes de su fabricación, cuáles son aquellos virus responsables de los procesos circulantes. Para ello, y para colaborar en un diagnóstico adecuado, existen toda una serie de Centros de Referencia repartidos por el mundo, que realizan una labor de vigilancia. En España disponemos de once Centros de Vigilancia Epidemiológica de la gripe. Ellos son los que alertan sobre qué posibles virus son los que deben suministrarse. Por ejemplo, en la temporada 2008-2009, en el hemisferio norte la composición ha sido la siguiente:

A / B r i s b a n e / 5 9 / 2 0 0 7 / H 1 N 1 ;
A/Brisbane/10/2007/H3N2 y B/Florida/4/2006
H1N1. Para el hemisferio sur, fue: A/Solomon
Islands/3/2006 H1 N1; A/Brisbane/10/2007
H3N2 y B/Florida/4/2006.

Las campañas de vacunación deben de llevarse a cabo, preferentemente, en aquellos grupos de población más susceptible, tales como niños mayores de seis meses y adultos menores de 65 años que presentan algunas condiciones

clínicas especiales, en personas que por su trabajo, puedan verse afectados y transmitir la gripe (por ejemplo, el personal sanitario), así como en otros posibles grupos (embarazadas) que deberán estudiarse de forma detenida en cada caso. (7)

Ante una pandemia como la que sufrimos actualmente, sería conveniente, una vez que conocemos el virus responsable, tratar de disminuir el tiempo de fabricación y elevar el de producción. En este momento existe una vacuna de la que podremos disponer en otoño-invierno, y frente a la cual las autoridades sanitarias deben plantarse diferentes problemas, tales como la previsión necesaria para poder cubrir los grupos de riesgo antes citados, el tema económico de su posible costo (sobre todo en los países con economías débiles), su distribución, etc.

En relación a si va a ser necesario continuar con la vacuna de los años anteriores, existe una incógnita que deberá aclararse, ya que la cepa A/Brisbane/H1N1 que posee, se encuentra filogenéticamente muy alejada de la A/California/H1N1, y parece que no confiere una gran inmunidad.

En cualquiera de los casos, a la interrogante planteada de si la gripe actual es una gripe que podríamos llamar "clásica" ó "nueva", la respuesta es muy simple. La gripe en cuanto cuadro clínico es similar. Lo que ha variado a lo largo de los siglos y, probablemente, seguirá variando, son los virus capaces de recombinarse y, por lo tanto, cambiar y dar lugar a virus nuevos.

A todos nosotros nos toca el estar en estado de alerta constante, para disponer de los medios adecuados, que permitan combatirla.

Referencias

1. Belshe R.B. The original of pandemic influenza. Lessons from 1918 virus N Engl J. Med, 2005:353-2209
2. C.D.C Eurosurveillance 2009
3. Coiras M. T., Perez-Brena E, García M.L., et. at. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay J. Med. Virol. 2003; 69:132-144
4. Couch R.B. Kabal J. A. Immunity to influenza in man. Ann Rev Microbiol. 1983; 37:529-549
5. Douglas RG. Jr. Influenza in man. In Kilbourne ED., ed. The influenza viruses and Influenza. New York: Academic Press; 1975:395-447
6. Gálvez R. Epidemias gripales. Gripe A1. Situación actual. Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. Mayo 2009.
7. Gestal J., Takkouche B., Gestal S. Et al. Infecciones respiratorias agudas. Gripe. En Piédrola Gil G. Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier 11 ed. 2008. 591-612

8. Hemmes HJ, Winkler DC, Kool SM. Virus survival as a seasons factor in influenza and poliomyelitis. Nature 1960; 188-430.

9. Noble GR. Epidemiologic and clinical aspects of Influenza In: Beare AS, ed. Basic and applied Influenza Research. Boca Raton, Fla: CDC Press: 1982:1179

10. Treanor J.J. Influenza virus. In Mandell G.L.Bennett J.E. Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, Philadelphia 2005: 2080-2095.

11. Whimbey E., Eling LS., Couch RB. et al. Influenza a virus infection among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1994; 13:437-440.