

GRIPPE – NUEVOS TRATAMIENTOS

Los virus gripales A y B son la mayor causa de consultas médicas por enfermedad respiratoria aguda en la población general, y están entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. La gripe no sólo causó en 1918-19 la mayor epidemia de muertes conocida, sino que cada año inutiliza, al menos durante una semana, a amplios sectores de población por lo demás sana; y es el proceso que más fácilmente les predispone a neumonías bacterianas. Estos virus son únicos epidemiológicamente por sus cambios antigénicos periódicos.

En los niños, la gripe es también una de las causas de enfermedad del tracto respiratorio, y en los más pequeños, provoca fácilmente procesos de las vías bajas. Desde el punto de vista de la epidemiología, los niños son un importante factor de difusión de la gripe en la comunidad. Por todo esto, sigue siendo un tema de preocupación y de investigación médicas.

RECUERDO HISTÓRICO

El término "Influenza" parece surgir en Italia, en el siglo XV, cuando se sufrió una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas.

Ya en el 412 a.C., Hipócrates describió una epidemia de gripe, aunque la primera que parece bien identificada, ocurrió en Europa en 1173-74. Y la primera pandemia con criterios de tal, en 1580. Desde entonces, se han sucedido las pandemias con una periodicidad variable: hasta 1889, cada 18-34 años; y con alguna mayor frecuencia desde entonces, cada 9-39 años. En el último siglo, ocurre la hasta ahora mayor pandemia en 1918-19, con 21 millones de muertos (aproximadamente, 1 de cada 100 habitantes del planeta); fue denominada Gripe Española (virus H1N1). Posteriormente, nuevas pandemias: en 1957, la Gripe Asiática (H2N2) y en 1968, la Gripe de Hong Kong (H3N2). Y habitualmente todos los años, generalmente en tiempo frío, sucede una epidemia que afecta a menos personas.

CONCEPTOS

PANDEMIA: se caracteriza por la rapidísima transmisión, con la consecuente extensión por todo el mundo; por ocurrir fuera de la época habitual, incluyendo el verano y por el alto número de afectados de todas las edades, con alta mortalidad en adultos jóvenes y sanos.

EPIDEMIA: cuadro mucho más limitado en cuanto a extensión, morbilidad y mortalidad.

VIRUS INFLUENZA

Pertenece a la familia de los Orthomixovirus. El nombre "mixovirus" se relaciona por su afinidad con la mucina (mucoproteína existente en el moco de diversas secreciones, en algunos receptores epiteliales, en la membrana de los hematíes y en el suero).

Son virus ARN, monocatenarios, de tamaño medio y provistos de una envoltura. Los géneros más importantes son el influenza A y B, por su interés en patología humana; (el influenza C, y uno descrito últimamente, denominado Togotolike, no tienen repercusión clínica).

Una de las características que hace especialmente problemáticos a estos virus es que también diversos mamíferos (cerdos y équidos), así como aves domésticas (pollos, pavos y patos) y muchas aves salvajes migratorias, sufren una infección gripal del tipo A, localizada en el aparato digestivo, y generalmente inaparente. Esto tiene importantes implicaciones epidemiológicas, como luego veremos. El reservorio del virus B es sólo humano.

El virus tiene una forma esférica o filamentosa, con una característica envoltura con espículas. En el interior, está el genoma, que está fragmentado en 8 segmentos compuestos por una molécula de ARN viral, unida en una cadena a múltiples copias de polipéptidos nucleoproteínicos, y a polipéptidos de polimerasa, PB1, PB2 y PA. Estas proteínas nucleares son las que definen los tipos A, B o C.

Alrededor del núcleo, se sitúa una especie de envoltura, que es la proteína Matriz (M), que da estabilidad al virión, y que también es diferente según sea el tipo A, B o C.

En la parte más externa está la membrana de envoltura, de naturaleza lipídica, que procede en parte de la membrana citoplasmática de la célula huésped. En ella asientan, como espículas, unas glicoproteínas que son de origen vírico, y que caracterizarán los subtipos del virus influenza A; son codificadas en los segmentos del genoma: el segmento 4 codifica la H y el segmento 5, la N. Estas glicoproteínas son:

- Hemaglutinina (H), que constituye aproximadamente el 25% de las proteínas víricas; cada virión posee alrededor de 1000 de estas espículas. Tienen como función la fijación del virus a los receptores mucoprotéicos de las células del epitelio respiratorio y la fusión entre la membrana celular y la envoltura vírica.
- Neuraminidasa (N), que representa un 5% de las proteínas del virión; también sobresale de la cápsula lipóidea, con forma de seta. Es una N-acetilneuraminidasa (sialidasa), y provoca la liberación del ácido siálico. Constituyente de todas las mucinas. Colabora con H en los procesos de fusión y penetración celular, en la liberación de nuevos viriones, difusión de los mismos fuera de la célula, y probablemente provoca la apoptosis celular.

Por tanto, los virus gripales poseen dos clases de antígenos:

- En el centro del virión, los antígenos internos (la nucleoproteína y la proteína M) que son específicas de tipo y diferencian los tipos A, B y C.
- En el exterior, los antígenos superficiales, Hemaglutinina y Neuraminidasa, que son específicas de subtipo; hay 15 subtipos H y 9 N, aunque sólo unos pocos están implicados en la gripe humana.

Lo característico de estos virus, y lo que los hace especialmente peligrosos, es su capacidad para variar sus antígenos de superficie:

- Las llamadas variaciones menores (“antigenic drift”), afectan sobre todo a H: un cambio gradual en los aminoácidos de este antígeno de superficie, por mutación de los segmentos del ARN responsables de la codificación, produce una serie de nuevas variantes, cada vez más alejadas del subtipo inicial, pero conservándose éste. Como la población no tiene anticuerpos específicos frente a estas variantes, pueden producir epidemias anuales o los casos esporádicos.
- Las variantes mayores (“antigenic shift”), implican un cambio total en H, en N o en ambas. Aparece así un subtipo diferente, frente al que la población no tiene memoria inmunológica; hay muy poca o ninguna relación serológica entre las nuevas H y N y las anteriores. Son los causantes de las pandemias. Los mecanismos por los que ocurren estas variaciones mayores parecen diversos, pero uno importante es el de la hibridación entre un virus humano y uno del reservorio animal. Precisamente esto último hace que la gripe no sea una enfermedad erradicable, por la imposibilidad de controlar la fuente animal.

NOMENCLATURA

Los virus gripales se denominan, para distinguir las diferentes cepas, atendiendo a una serie de características:

- Tipo antigénico: A o B
- Origen geográfico
- Número de cepa en el laboratorio de origen
- Año de aislamiento
- Fórmula de sus antígenos superficiales: subtipo H y subtipo N

Por ejemplo: A/Beijing/262/95 (H1N1)

Los virus que circulan los últimos años son de los subtipos H1N1 y H3N2 de influenza A, y virus influenza B. En 1997 hubo una alarma de posible pandemia, al detectarse en Hong Kong 18

pacientes con el subtipo A H5N1, no conocido en humanos hasta entonces. De ellos, 6 fallecieron. Parece que se trató de un contagio directo desde animales, sin transmitirse entre personas, por lo que no fue a más.

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta difícil medir exactamente el impacto de la enfermedad cada año, ya que pocos casos son diagnosticados con la detección del virus: esta detección se realiza por el trabajo de los llamados médicos vigía, que controlan aproximadamente a un 5% de la población, y que toman muestras que envían a los laboratorios vigía. En la comunidad autónoma vasca, en concreto esta gripe hubo 8 pediatras, que controlan 7.784 niños. Y el laboratorio está en Sanidad de Donostia. Se diagnosticaron por ellos 326 gripes (4,1% de sus niños), 183 hombres y 143 mujeres; de ellos, 3 estaban vacunados. El cultivo fue positivo en 93 (31%), y todos, tipo A.

Con el diagnóstico realizado en la consulta habitual, los datos son en general indirectos e imprecisos: tradicionalmente se estima el incremento (exceso) en neumonías y mortalidad en la epidemia, en relación con lo que hubiera ocurrido en esa época, sin gripe; así como el aumento de hospitalizaciones y de visitas al médico. Según los datos manejados, en una epidemia ordinaria, se puede afectar el 10% de la población. En España, se declaran anualmente entre 3,5 y 4 millones de casos. Naturalmente, muchos virus coexisten en la temporada invernal, siendo especialmente importante el VRS en los pequeños, dándose con frecuencia infecciones simultáneas o secuenciales, y contribuyendo a la dificultad de valoración de la incidencia de la gripe.

Hay poblaciones de especial riesgo: los lactantes, que nunca han conocido la gripe y por tanto no tienen memoria inmunológica para ella (excepto los anticuerpos transferidos por la madre en los muy pequeños); y en general, los menores de 14 años son afectados cuatro veces más que los adultos hasta 60 años. Sin embargo, el curso es más benigno que en éstos, y sobre todo que en los ancianos. Además, la enfermedad es especialmente peligrosa en los afectos de patologías crónicas, como cardiopatías, broncopatías, metabopatías, inmunodeficiencias, etc.

La mortalidad atribuible a la gripe, estudiada en diferentes lugares y con diversa metodología, ofrece resultados similares: ocurre sobre todo en ancianos, y por procesos etiquetados de gripe/neumonía. En España, en 1989-90, con extrapolación de los valores de la misma temporada en EEUU, Inglaterra y Gales, el exceso de mortalidad se valoró en 6.000 defunciones.

Los virus se difunden persona a persona por las pequeñas partículas aerosolizadas por el estornudo, la tos o la conversación de las personas afectas, que tienen los virus en el epitelio respiratorio.

PATOGENIA

Una vez que el virus es depositado en el epitelio respiratorio, puede ser neutralizado por las defensas orgánicas (anticuerpos específicos IgA secretoria, mucoproteínas inespecíficas, acción mecánica del aparato mucociliar); si no, penetran en las células epiteliales por sus receptores mucoprotéicos por medio de la Hemaglutinina; ésta, ayudada por la proteína M, rompe la cubierta del virus, y su genoma penetra en el núcleo de la célula, donde se replica. Salen los nuevos viriones al citoplasma, y por la Neuraminidasa, se extienden a las células adyacentes. El proceso es rápido y explosivo, con gran cantidad de elementos infectantes para el paciente y para las personas del entorno.

RETOS ACTUALES

1º- Métodos de diagnóstico rápidos, fiables y baratos. 2º- Métodos de prevención efectivos, fáciles de aplicar, sin efectos secundarios y baratos. 3º- Tratamientos efectivos, sin efectos secundarios y baratos.

1° DIAGNÓSTICO. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de síndrome gripal en ambiente epidémico es fácil; pero como los síntomas pueden ser originados por diferentes virus, el diagnóstico específico se realiza mediante técnicas virológicas.

- Aislamiento del virus: es la regla de oro. A partir de secreciones obtenidas por frotis faríngeo y nasal o por lavado nasofaríngeo, se inocula en cultivos celulares (“shell vial”), obteniéndose el diagnóstico en 24-48 horas (el virus se detecta al enfrentar el cultivo con anticuerpos monoclonales específicos). En unos días más, se puede también ver el efecto citopático del virus. Al mismo tiempo, se puede efectuar de forma paralela, el procesamiento convencional en embrión de pollo. No son útiles a la hora del tratamiento por la demora.
- Detección de las proteínas virales, por inmunofluorescencia directa en muestras respiratorias. No tienen la sensibilidad del cultivo, pero son rápidas.
- Detección del RNA viral por técnicas PCR: muy sensibles, pero muy laboriosas.
- Diagnóstico serológico. Basado en la elevación de los anticuerpos específicos, entre dos muestras de suero obtenidas con un intervalo de 2-3 semanas.

En marcha otros métodos más novedosos de los que no tenemos datos.

El clínico se ve limitado a la hora de usar estos métodos de diagnóstico por el costo, la sensibilidad y la especificidad. De todas formas, la detección viral no puede abandonarse, por los médicos y servicios vigía para identificar las cepas circulantes y poder diseñar la vacuna siguiente.

2° PREVENCIÓN: La medida fundamental es la vacunación para provocar en el sujeto la producción de anticuerpos frente a la hemaglutinina viral, neutralizando la infectividad del virus, y anticuerpos frente a la neuraminidasa, limitando la severidad del proceso y la propagación del virus. Las vacunas pueden prepararse con virus atenuado o inactivados.

- Vacunas inactivadas: son las usadas en la mayoría de países. Son altamente purificadas, inactivadas con formol o con beta-propiolactona, y obtenidas en cultivos de huevo. Todas llevan Neomicina o Polimixina, y tiomersal. Se aplican vía intramuscular. Se manejan tres tipos: a) con viriones enteros purificados (“Inflexal”, de Berna; “Antigripal Poli Leti”); b) virus fraccionados, roto el lípido de la membrana (“Fluarix” de SKF, “Mutagrip” de Rhône-Poulec, “Antigripal Pasteur” de Sanofi-Winthrop); c) subunidades del virión: antígenos de superficie H y N (“Evagrip” de Llorente-Evans, “Imuvac” de Nezel). Todas ellas son trivalentes, con las cepas recomendadas por la OMS, en función de las que provocaron la gripe el año anterior. Todas se toleran bien, mejor las del último grupo. Se puede aplicar a todas las edades, desde los 6 meses. Los efectos secundarios, más llamativos en pequeños y ancianos, se suelen limitar a molestias locales en la zona de la inyección, y a veces, algo de fiebre y dolores musculares. En 1976, la vacuna se asoció a un aumento de incidencia de S. de Guillain-Barré; parece que no ha vuelto a ocurrir después. En los pacientes con anafilaxia frente al huevo, así como los alérgicos a mercuriales, o a Neomicina o Polimixina, deberá ser valorado el riesgo de la infección frente al de la alergia, y decidir tomando las medidas oportunas. La efectividad y capacidad inmunogénica es de alrededor del 70% en adultos; en niños pequeños y ancianos es menor, rondando el 50%. La producción de anticuerpos IgA en la mucosa, y de inmunidad celular, es pobre en todos.
- Vacunas vivas atenuadas. Todavía sin aprobar en nuestros países, son ampliamente usadas desde hace más de dos décadas en Rusia, Japón y Corea, con excelentes resultados. Actualmente, en vías de utilización en EEUU. Se obtienen por recombinación genética entre un virus salvaje, que está circulando en ese momento y un virus “master”, atenuado por pases sucesivos a temperaturas gradualmente más bajas (cold-adapted); éste, tras los pases por frío, adquiere múltiples mutaciones genéticas, fundamentalmente en los polipéptidos de polimerasa (PB1, PB2 y PB3) de los segmentos del genoma, que hacen muy improbable que regrese a un fenotipo virulento. El virus resultante contiene 6 genes internos del virus “master”; y 2 genes del virus salvaje, que codifican las proteínas N y H. En EEUU, los resultados sobre niños, muestran

una eficacia del 96% frente al virus A(H3N2) y un 91% frente al virus B. Además, provocan respuesta inmune en la mucosa, además de la respuesta humoral y celular; y probablemente, la duración de la respuesta sea más prolongada. Como ventaja añadida, su aplicación nasal, que resulta fácil y bien aceptada por el paciente.

- Otras vacunas. En estudio, diseñadas por ingeniería genética, bien intentando mutar el genoma, bien buscando manipular el tallo de la neuraminidasa, o mutar el genPB2, en el núcleo. Otro tipo de vacunas, intentaría introducir un RNA al huésped, similar al del virus, que le provoque reacción inmunitaria sin posibilidad de infección.

Población a vacunar : de momento, sólo disponemos de vacunas inactivadas. Según el Centro para el Control y prevención de Enfermedades de EEUU (CDC), están específicamente recomendadas a toda población en riesgo de desarrollar complicaciones graves de la gripe. Y aquí incluyen: todas las personas de 50 años o mayores, y a todas las personas de cualquier edad con enfermedades crónicas (corazón, pulmón, riñón, diabetes, inmunosupresión o anemia severa). Los que viven en Residencias u otros centros, de cualquier edad. Las mujeres que en la época de epidemia estarán en el 2º o 3º trimestre de embarazo; los niños y adolescentes que estén en tratamiento crónico con aspirina. Y se recomienda a los trabajadores de la salud y a las personas que están en contacto directo con pacientes de riesgo.

3º TRATAMIENTO. Antivirales antiguos y nuevos

- Amantadina y Rimantadina: en los últimos 20 años, se están usando estos dos antivirales, derivados sintéticos de la adamantina, una amina tricíclica. Difieren poco entre sí, tanto en su estructura como en su mecanismo de acción y efectividad. Actúan inhibiendo la replicación viral al interferir con la proteína M, situada bajo la membrana y necesaria para la progresión del virus en la célula, ya que se encarga de decorticar los viriones y regular el ambiente iónico necesario para que actúe la hemaglutinina en el transporte hasta el núcleo celular. No parecen actuar sobre la adsorción del virus a la célula ni en su penetración por la membrana. Se usan en dos dosis orales, y son efectivos en disminuir los síntomas generales y la fiebre. Pero han de usarse muy precozmente, sólo son útiles en la gripe A, y, además, crean rápidamente resistencias, que son cruzadas para ambos. Amantadina provoca efectos secundarios desagradables sobre el SNC. Rimantadina se tolera mejor, pero no está comercializada en España. Se utilizan también como profilaxis en pacientes de alto riesgo no vacunados, en una dosis al día. Pero las resistencias siguen siendo grave problema, pudiendo también facilitarse la difusión de virus resistentes a otros pacientes de riesgo.
- Inhibidores de la neuraminidasa: desarrollados en los últimos años, son análogos del ácido siálico, que de forma específica inhiben competitivamente la Neuraminidasa de la cápsula viral, uniéndose a la zona hiperconservada de esta proteína, tanto en el virus A como en el B. De este modo inhiben la liberación de viriones a partir de la célula infectada, así como su avance a través del moco del aparato respiratorio. Se han comercializado dos: Zanamivir y Oseltamivir. Ambos parecen poseer similar efectividad y mínimos efectos secundarios, generalmente alteraciones digestivas transitorias, y con Zanamivir, alguna crisis en asmáticos. Deben iniciarse a las 24-48 horas del comienzo de los síntomas. Mejoran el curso de la enfermedad, acortando en 1,5-2 días la duración de los síntomas principales, y mejorando el estado general antes que los antitérmicos solos. Difieren en la vía de administración y en la farmacodinamia.

Zanamivir: se administra en polvo inhalado por boca, 10 mg cada 12 horas, durante 5 días. Tiene muy baja biodisponibilidad oral, y se elimina rápidamente por el riñón; sin embargo, parece permanecer bastante en la mucosa respiratoria. Ha sido aprobado sólo para tratamiento, y en mayores de 12 años. No se han encontrado resistencias (sólo en un niño con inmunodeficiencia y con virus B). Se está proponiendo usarlo como profilaxis, en una dosis/día.

Oseltamivir: se administra vía oral, 75 mg cada 12 horas; es una prodroga que se activa al ser ingerida. Alcanza concentraciones terapéuticas en el plasma. Todavía no comercializada en

España; aprobada por encima de los 18 años. También se propone su uso como profilaxis, una o dos veces al día.

EN RESUMEN

En menores de 12 años, tenemos sólo la vacuna inactivada. Pronto dispondremos de las atenuadas. Estamos sin nada para los menores de 6 meses.

Los nuevos antivirales no parecen aportar demasiado, en población no de riesgo. Pronto se aprobará su uso en niños más pequeños. Queda la duda de si merece la pena el tratamiento, que sólo alivia y acorta algo el período más duro del proceso.

Hay muchas cuestiones pendientes. Una, muy seria, es que ya “tocaría”, por el ritmo de las anteriores, una pandemia. Probablemente aquí sí jugarían papel fundamental los nuevos antivirales. Los inhibidores de la neuraminidasa, si no se crean resistencias, actuarán sobre una zona estable de esa glicoproteína, que no puede variar, porque haría inviable al virus.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Cisterna Cáncer, R- Gripe: patogenia, epidemiología y complicaciones bacterianas- An Fam Physician 1995 vol 5 N° 1 (52- 56)
 - 2- La Force, FM et al- Influenza: virology, epidemiology disease and prevention. Am. J. Prevent. Med. 1994-vol 10 (31-44).
 - 3- Cox, NJ- Influenza-Lancet 1999; 354 (1277-82)
 - 4- Cox, NJ- Prevention and control of influenza. Lancet 1999; 354 dic SIV: 30
 - 5- Izurrieta, HS et al- Influenza and the rates of hospitalitation for respiratory disease among infants and young children. N. Eng.J.Med. 2000; 342 (4) 232-39
 - 6- Neuzil, KM et al- The effect of influenza on hospitalitation, outpatients visits and courses of antibiotics in children. N.Eng.J.Med. 2000; 342 (4) 225-31
 - 7- McInstosh, K- Is it the time to give influenza vaccine to healthy infants? – Ed. Coment. N.Eng.,J.Med. 2000; 342 (4) 275-76
 - 8- Manual de vacunas en pediatría. (CAV) 1ª ed. Asociación Española de Pediatría. 1996
 - 9- Belshe, RB et al- The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children- N.Eng.J.Med. 1998; 338: 1405-12
 - 10- Edwards, Ket al- A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. J.I.D. 1994; 169: 68-76
 - 11- Gruber; WC et al- Evaluation of live attenuated influenza vaccines in children 6-18 months of age: safety, immunogenicity and efficacy. J.Inf.Dis. 1996; 173:1313-9
 - 12- CDC- Vaccine information- Influenza vaccine.
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluvac/htm>
 - 13- Zanamivir and oseltamivir: new options in the management of influenza- Drugs Therapy Perspectives. Adis) vol 15, N° 6; mar.2000.
 - 14- Freund; B et al- Zanamivir. A review of clinical safety. Drug safety (Adis int) 1999; oct (4)
 - 15- Mäkelä MJ et al- Clinical efficacy and safety of orally inhaled neuraminidasa inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European Study.-J. Of Infection (2000) 40, 42-48.
- The MIST Study Group- Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections.-Lancet 1998; vol 352 dic (1877-81)
- 16- Hayden, FG et al- Use of the oral neuraminidasa inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. JAMA 1999; 282: 1240-46
 - 17- Rodriguez Torres, A- La amenaza de la gripe pandémica. Editorial. Enferm. Infec.Microbiol.Clin. 1998; 16: 107-9

- 18- Wright, P- Influenza virus- Test Book of Pediatrics. Nelson ed. 2000 (987-90)
- 19- Treanor, JJ- Influenza virus- Principles and practice of infectious diseases. Mandel GL et al. Ed Churchill Livingstone. 2000. (1823-49)