

INFORME SOBRE LA *Influenza A*

Por Dr. Jorge Facal*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de junio de este año declaró el establecimiento de una pandemia de gripe A o Influenza A H1N1, primera pandemia del siglo XXI. Si bien hasta el momento la enfermedad no parece haberse comportado en forma demasiado agresiva, la OMS advierte, en base a las experiencias de pandemias previas, que pueden surgir una segunda o tercera ola de mayor seriedad.

La epidemiología de la gripe, como ocurre con las infecciones virales en general, está influida por una compleja interacción de factores como: el ambiente, la capacidad para comprometer severamente al huésped o virulencia, las características identificatorias del virus como la antigenicidad -capacidad de modificar el comportamiento inmunológico del organismo en el cual se introduce- y además, la situación inmunitaria del huésped.

Los brotes son claramente influidos por factores estacionales. La gripe aparece con mayor frecuencia en los meses de invierno, ya que las temperaturas bajas y la humedad aumentan la susceptibilidad del epitelio respiratorio a la infección. Por otra parte, estos factores también favorecen la supervivencia del virus en las secreciones respiratorias eliminadas.

La influenza A H1N1 se transmite de modo interhumano de la misma forma en que se propaga la influenza estacional, o sea principalmente a través de la tos y los estornudos de las personas que están enfermas con el virus, o por contacto con secreciones a través de las manos y superficies u objetos contaminados.

Luego que ingresa a las vías respiratorias el virus alcanza la mucosa o llega directamente a los alvéolos

pulmonares. Si las partículas virales no son expulsadas por el reflejo de la tos -un mecanismo de defensa que logra la expulsión de los microbios-, si escapan a la neutralización por anticuerpos IgA específicos, o son inactivadas por elementos existentes en las secreciones mucosas, como enzimas y otras sustancias producidas por células inflamatorias y de defensa, pronto se forma una progenie de viriones nuevos que se diseminan a las células vecinas. La infección termina destruyendo las células que infecta.

La gravedad de la gripe está en relación con la extensión del daño pulmonar, la respuesta inflamatoria asociada y la alteración de la barrera hematoalveolar por donde ocurre el intercambio gaseoso desde el aire pulmonar a la sangre, la que puede verse agravada en casos de sobreinfección bacteriana.

Síntomas

El período de incubación es de pocas horas a cuatro días. Los síntomas de la nueva influenza H1N1 en las personas son similares a los síntomas de la influenza o gripe estacional común. El comienzo es agudo, con síntomas generales como fiebre, chuchos de frío, dolores articulares y musculares, malestar general, anorexia, cefalea. En general se asocia irritación ocular con lagrimeo.

Los síntomas respiratorios incluyen estornudos, tos seca al inicio que luego de algunos días asocia expectoración mucosa o mucopurulenta, resfrío y dolor al tragar. Se pueden asociar síntomas digestivos como vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Sin embargo, estos síntomas no se dan siempre con la misma intensidad.



El espectro de formas de presentación clínica es muy amplio, y puede variar desde una infección asintomática, formas leves con escasos síntomas y fiebre (que muchas veces ni siquiera determinan una consulta médica) hasta formas graves (con neumonía severa determinada por el propio virus influenza y en ocasiones, por sobreinfección bacteriana) con insuficiencia respiratoria y muerte. La persistencia de tos una vez que mejoran los demás síntomas y desaparece la fiebre puede deberse a hiperreactividad bronquial, es decir, a una respuesta exagerada de la pared bronquial frente al daño de la mucosa bronquial producido por la infección viral, y no a persistencia de la enfermedad, por ende, el individuo ha dejado de ser contagioso.

El período sintomático, o de estado, varía entre 1 a 3 semanas. La duración depende de varios factores, entre ellos la inmunidad del paciente (terreno en que ocurre, otras enfermedades coexistentes) y la gravedad de la forma clínica de presentación. El período de contagiosidad va desde el día anterior a la aparición de los síntomas hasta siete días después del inicio del cuadro. Los niños pueden ser contagiosos por periodos más largos, al igual que los inmunocomprometidos y los pacientes graves.

Impacto

Hasta el momento, la capacidad para infectar y enfermar (patogeneidad) y de virulencia de este agente viral ha sido considerada por la OMS, OPS y CDC como “moderada” teniendo en cuenta:

- a) que la mayoría de los afectados no necesita hospitalización;
- b) que su modalidad de presentación y evolución tiene similitudes con la gripe estacional;

Gripe “Española”

*Texto extraído del diario español La Vanguardia.
Edición del miércoles, 23 octubre de 1918, página 19.*

La grippe ó Influenza

Larga y dolorosa es la historia de esta epidemia, pues mientras las otras han ido desapareciendo ó -atenuándose, ésta, por el contrario, conserva íntegra su difusibilidad, como se verá por la siguiente enumeración detallada de las fechas en que se registra su existencia en Europa:

Siglo V Año 488.

Siglo IX Año 842.

Siglo X Año 927,

Siglo XIII Año 1259.

Siglo XIV Años 1323-1328-1358-1367-1387.

Siglo XV Años 1493-1414-1419-1427-1462.

Siglo XVI Años 1554-1557-1562-1580-1593-1597.

Siglo XVII Años 1616-1626-1656-1657-1658-1667-1699.

Siglo XVIII Años 1709-1712-1730-1733-1743-1767-1775-1788.

Siglo XIX Años 1803-1805-1806-1831-1833-1837-1848-1851-1858-1889-1890-1891-1892-1893-1894-1899

con mayor ó menor intensidad en todos los años.

c) que las formas graves suelen comprobarse con mayor frecuencia en aquellos sujetos con factores de riesgo.

Como ocurre con la gripe estacional, la influenza A H1N1 puede agravar las afecciones crónicas subyacentes y de esta forma también determinar mayor mortalidad en diabéticos, inmunodeprimidos, enfermedad crónica debilitante, obesidad mórbida y embarazadas.

El impacto de una pandemia ocasionada por un virus como este es difícil de predecir ya que, además de la virulencia del virus y la inmunidad existente entre la gente, depende de la protección cruzada que pudiesen conferir los anticuerpos de la gripe común.

En la gripe común, los casos graves suelen ser de personas mayores. Pero la pandemia de gripe española de 1918, ocasionada por otra cepa del mismo virus A H1N1, afectó sobre todo a los jóvenes.

Desde entonces los descendientes del virus continúan circulando en forma epidémica hasta la pandemia de 1957 en que ocurrió una reordenación entre ese virus y un virus aviar A H2N2.

La aparición de una pandemia normalmente elimina la circulación de otros virus -como está ocurriendo ahora con la A H1N1 que ha sustituido a la gripe estacional- por lo que H1N1 dejó de circular en 1957 y luego reapareció en 1977, pero sin provocar pandemia.



Las fechas subrayadas (*no están en el original*) corresponden á las pandemias más graves, una de las cuales fue la de 1510, en la que la escuela de medicina italiana dio á la epidemia el nombre de Influenza, que ya se usaba en 1300 y que posteriormente tomó carta de naturaleza en todas las lenguas.

Difícilmente podrá hallarse en la historia de la Influenza una Ley de recurrencia periódica; pero lo cierto es que reviste una característica especial por su decurso y duración, y cada vez que se desarrolla en un país sigue una curva que asciende rápidamente y desciende en el breve lapso de tiempo de dos ó tres meses. Al desarrollarse ataca al 50 por 100 y aun más en la población, aunque la mortalidad no se eleva a 45 por 100 de los enfermos.

<http://hemeroteca.lavanguardia.es/preview/1918/09/26/pagina-19/33308700/pdf.html?search=grippe>

Aparentemente, la exposición de las personas que nacieron antes de esa fecha (1957) al virus de la gripe A H1N1, cuando este virus circulaba ampliamente, puede haber conferido cierto nivel de protección. Esta sería una explicación de por qué en esta pandemia las personas mayores de 60 años tienen menos riesgo de desarrollar neumonías graves.

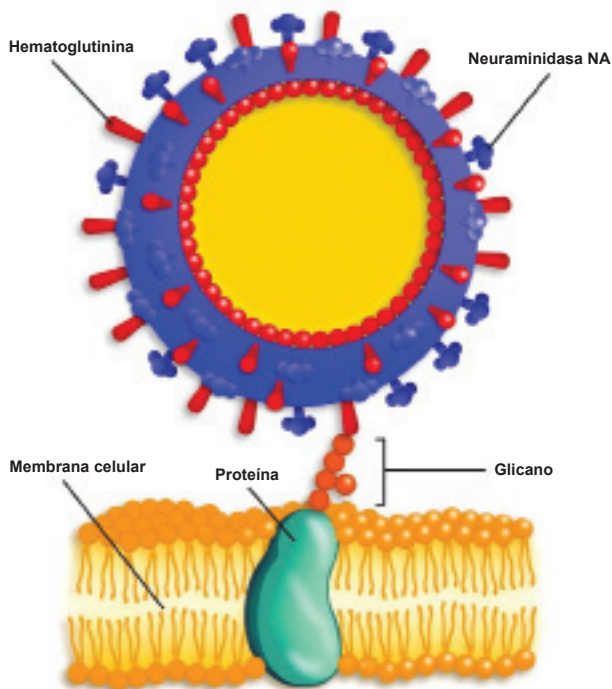
Si bien hasta el momento la enfermedad no parece haberse comportado en forma demasiado agresiva, la OMS advierte, en base a las experiencias de pandemias previas, sobre la posibilidad de una segunda y aún tercera ola que al encontrar una población sin anticuerpos contra esta cepa pueden generar una pandemia grave.

Virus Influenza

Existen tres tipos de virus gripales: A, B y C. Los más importantes son los tipos A y B, ya que el C no produce epidemias y sólo provoca infecciones sin síntomas o con cuadros clínicos poco trascendentes y en casos aislados.

Los virus gripales poseen antígenos, es decir sustancias capaces de provocar la formación de anticuerpos, internos y externos. Los antígenos internos, nucleoproteína y proteína M, son específicos del tipo y permiten diferenciar las cepas A, B y C.

Los antígenos externos se encuentran en la envoltura y destacan dos glicoproteínas: la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (NA). La HA se encarga de la fijación del virus a las células humanas y se relaciona con la virulencia. Por su parte, la NA es la responsable de la multiplicación y propagación del virus por otras células



Aparición de nuevas cepas

El comportamiento epidemiológico de la influenza está relacionado a dos tipos de variaciones en las glicoproteínas de superficie. Las variaciones menores, *drift* o deriva antigénica, consisten en mutaciones puntuales que difieren en un pequeño número de aminoácidos en estas glicoproteínas y que generan nuevas cepas virales relacionadas con cepas circulantes en epidemias precedentes, explicando los brotes estacionales. Estas variaciones antigénicas le permiten escapar a la respuesta inmune adquirida. Este fenómeno ayuda a explicar por qué la gripe continúa siendo una enfermedad epidémica.

Las variaciones mayores, *shift* o cambio antigénico, provocan la emergencia de una nueva cepa de virus influenza A por reordenamiento genético entre dos subtipos virales diferentes que co-infectan la misma célula, dando como resultado un nuevo subtipo con una nueva proteína HA y algunas veces NA. Son éstas últimas, a las que no han estado expuestos los humanos, las que tienen la capacidad de provocar pandemias. Sólo sucede con los virus de influenza A.

Todos los subtipos de hemaglutininas y neuraminidasas han sido encontrados en aves acuáticas. La aparición de variantes virales en animales, sobre todo en aves, pueden tener la capacidad de transmitirse al hombre u otras veces pueden recombinarse con virus humanos y así emerger un nuevo subtipo viral. Los cerdos pueden infectarse con virus de diferentes especies simultáneamente (por ej.: aviar y humano) dándose las condiciones para que se produzca el reordenamiento entre los subtipos virales y así dar origen a un nuevo subtipo transmisible al hombre.

Por lo tanto, no debe confundirse los brotes estacionales o epidémicos (gripe provocada por subtipos virales que ya circulan desde hace un tiempo entre la población) con pandemias, brotes que afectan la población mundial provocados por subtipos a los que la humanidad no ha estado expuesta y es incapaz de defenderse adecuadamente.

del organismo.

Los clasificaciones de los virus influenza A conocidos se hace en subtipos según el origen de la HA y la NA. En concreto se han descrito varios subtipos, pero los únicos que se han asociado con infección establecida en el hombre son cinco, las H3N8, H1N1, H2N2, H3N2 y H1N2. Los virus B y C presentan menos variaciones y no reciben denominación de subtipos.

Luego cada subtipo puede presentar diferentes variantes, lo que se señala en el nombre del virus, de acuerdo a las guías de la OMS, indicando primero el tipo de virus (A, B o C), luego la ciudad del aislamiento, el número de aislamiento y el año de aislamiento y en el caso de influenza A, se coloca a continuación entre paréntesis, el tipo de HA y de NA. Por ejemplo, la vacuna contra la gripe estacional en 2008 estaba compuesta por tres cepas: A/Brisbane/59/2007 (H1N1); A/Brisbane/10/2007 (H3N2); B/Florida/4/2006. El nombre oficial de la gripe pandémica actual es:

Virus Influenza A/California/04/2009 (H1N1)

Una de las características más salientes del virus influenza es la frecuencia con la cual ocurren cambios en la composición de estas dos glicoproteínas, que determinan un cambio en la identidad del virus. Estas mutaciones generan nuevas cepas que difieren en un pequeño número de aminoácidos en estas glicoproteínas. Las variaciones le permiten escapar a las reacciones de defensa del organismo, ya que la respuesta inmune adquirida a través de la exposición previa a cepas distintas del mismo virus, no responde a la nueva cepa. Este fenómeno ayuda a explicar por qué la gripe continúa siendo una enfermedad epidémica.

Se conoce que los virus pandémicos aparecen debido a un cambio antigénico que se produce por una modificación dramática (*shift*) en el subtipo de HA con o sin cambio en la NA. Esto explicaría la rápida difusión de la infección debido a la falta de respuesta defensiva preexistente de la población frente a este nuevo virus. (Ver recuadro: Aparición de nuevas cepas)

Diagnóstico de gripe

Sí bien el diagnóstico de infección por el virus influenza puede realizarse por cultivo celular, detección de antígenos, reacción en cadena de polimerasa en tiempo real y determinación de anticuerpos, en la práctica diaria es clínico. Las técnicas de diagnóstico se aplican normalmente con fines epidemiológicos, para identificar las características de la cepa circulante y no para tratar a los enfermos.

Estos estudios se realizan sobre muestras de niños y adultos, y son llevados a cabo por el área de Vigilancia Epidemiológica en puestos centinela (centros periféricos y hospitalarios que permiten tener una noción estimada de la realidad global). En el Hospital Pereira Rossell, por ejemplo, se toman muestras (hisopado nasal y/o faríngeo) todos los años en niños para determinar la prevalencia de los distintos virus respiratorios.

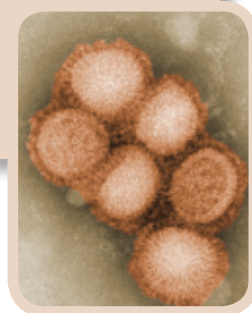
Con el anuncio de la pandemia por influenza A las autoridades sanitarias uruguayas decidieron la realización, en todos los casos sospechosos de gripe, de tests rápidos (para determinar si se trataba de una influenza A o B) y posteriormente en caso positivo para virus A, el estudio molecular que permitía confirmar si se trataba del nuevo virus A H1N1. A medida que aumentaron los casos, y tras el conocimiento de que más del 90% de los casos de gripe eran debidos al virus pandémico, se decidió limitar los estudios de confirmación sólo a aquellos casos de infecciones respiratorias agudas-graves (que ingresan a Centros de Cuidados Intensivos) y a los pacientes que se presenten en los puestos centinela. En todos los demás casos de menor gravedad no se realizan estudios confirmatorios, por razones de disponibilidad y porque, dada la realidad epidemiológica analizada, una vez realizado el diagnóstico clínico de gripe no varía el tratamiento a efectuar.

Exámenes

Los exámenes se hacen en el Centro Nacional de Referencia de Influenza, Unidad Virología del Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP), en el piso 4 del Instituto de Higiene, por parte de un equipo multidisciplinario donde trabajan médicos, biólogos, bioquímicos y licenciados en laboratorio. El procesamiento de las muestras toma una jornada de trabajo, mediante la técnica RT-PCR TR* con reactivos suministrados por el CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, EEUU).

El estudio de las muestras clínicas se complementa con análisis para otros virus respiratorios, por ejemplo: RSV (virus respiratorio sincitial), Influenza B, Para influenza y Adenovirus.

*RT-PCR TR: Reacción en Cadena de la Polimerasa ("PCR") en tiempo real ("TR") y utilizando como molde ADN retrotranscrito a partir del ARN del genoma vírico ("RT").



Virus A H1N1 2009.
Imagen tomada, al igual que la imagen de tapa, con microscopio electrónico en el Centro para Control de Enfermedades, California, EEUU, por C. Goldsmith y A. Balish.

Son los estudios en la muestra centinela los que permiten afirmar que la gripe A ha sustituido a la estacional. Esta realidad se repite en varios países. Un factor de peso para que la gripe estacional no se propague como lo hace el virus A H1N1 es la vacuna antigripal. Este año, la preocupación de la población uruguaya por la noticia del inminente desarrollo de una pandemia hizo que creciera en forma considerable la demanda de la vacuna, por lo que se agotó la partida inicial de 100.000 dosis y el MSP tuvo que encargar 100.000 más, cuando en 2008 sobraron vacunas.

Con respecto al tratamiento, se recomienda que las personas enfermas se queden en su domicilio, hagan reposo (no necesariamente en cama), beban abundantes líquidos, se alimenten de frutas y verduras y que se comuniquen sin urgencia con su médico tratante o con los servicios de asistencia ambulatoria, a los efectos de que ese día o al día siguiente puedan ser vistos por el equipo de salud. Se exceptúa de estas consideraciones a las personas que tengan otras enfermedades crónicas graves que puedan justamente complicarse a partir de cualquier proceso infeccioso. Dado que sólo un muy bajo número de casos necesitarán ser internados según lo que muestra la evolución de esta pandemia en el mundo, es importante utilizar racionalmente los servicios asistenciales.

* El Prof. Agdo. Dr. Jorge Facal es especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Clínica Médica "1", Facultad de Medicina, Universidad de la República.