

GRIPE

Dra. Carmen Landaluce

Servicio de Pediatría Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

La gripe nos ha acompañado a lo largo de la historia, con epidemias anuales, más o menos asumidas como inevitables y bastante minusvaloradas en su importancia real; y con pandemias, aproximadamente tres cada siglo, terribles con frecuencia por la impresionante morbilidad y mortalidad y por su difusión mundial. La inmediatez de una nueva epidemia y las recomendaciones en EEUU sobre la vacunación en niños pequeños, hacen útil este repaso, por otra parte ya realizado y brillantemente por diversos autores últimamente (ver bibliografía).

Además, planea el temor de una nueva pandemia, partiendo de la epidemia de gripe de los pollos que desde el invierno pasado está sacudiendo Tailandia, China y Vietnam fundamentalmente.

I) 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).

Los TIPOS 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 problemático a este 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. El reservorio del virus B es sólo humano.

Es un virus ARN, monocatenario, de tamaño medio; tiene forma esférica o filamentosa, y 80-120 nm de diámetro, con una característica envoltura con espículas

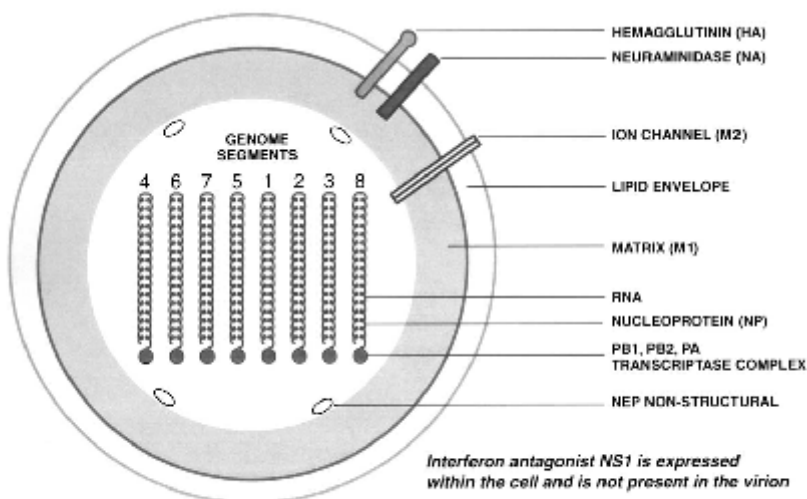


Fig. 1. Simplified cartoon showing structure of influenza virion.

Hilleman 2001

Estructura

En la parte externa:

membrana de la *envoltura*, de naturaleza *lipídica* y que procede de la membrana citoplasmática de la célula huésped

en ella, se asientan las *glicoproteínas virales*, que están dispuestas como espículas que sobresalen y 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 lipoidea, con forma de seta; es una N-acetilneuraminidasa (sialidasa); 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. Ambas son los principales antígenos frente a los que se dirigen los anticuerpos del huésped, fundamentalmente frente a H.

En el medio:

Proteína matriz (M1), justo bajo la envoltura viral, donde interactúa con el genoma celular y ayuda al ensamblaje del virus

Proteína tetramérica (M2), forma un canal iónico entre el interior del virus y el entorno, confiriendo estabilidad al virión; y provee de un pH bajo necesario para la síntesis de H y para facilitar la decapsulación del virión.

En el interior:

Nucleocápside, que contiene: 8 fragmentos de ARN monocatenario; una nucleoproteína (NP) que los envuelve; y el complejo ARN-Polimerasa (PB1, PB2, PA), para la transcripción genética, situados en los extremos de cada fragmento. Estos segmentos de la nucleocápside codifican al menos 10 polipéptidos estructurales; pero los más importantes desde el punto de vista antigénico, patogénico y epidemiológico son precisamente las glucoproteínas de superficie

-H codificada por el segmento 4

-N codificada por el segmento 6

Clasificación

Las proteínas del virus son los antígenos que lo identificarán en Tipos y Subtipos.

*En el interior, la Nucleoproteína NP y las M1 y M2, son específicas de TIPO: A, B y C

*En el exterior, los antígenos superficiales, Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N), son específicas de

SUBTIPO: en el Tipo A hay 15 subtipos H, y 9 subtipos N.

Los habituales en el ser humano hasta ahora han sido H1N1, H2N2 y H3N2.

También dentro del A, los otros SUBTIPOS pueden infectar otras especies animales, como mamíferos (caballos, cerdos, focas y ballenas) y sobre todo aves, tanto domésticas (pollos, pavos, patos) como acuáticas, salvajes y migratorias (patos, ansares, gaviotas) En las aves se hallan todos los subtipos de ambas proteínas H y N. Esto es lo que ha llevado a pensar que el virus ancestral de la gripe se desarrolló primero en las aves y de ellas saltó a las otras especies.

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

Los virus de referencia para la vacuna de esta temporada 2004-2005 se denominan:

A/Fujian/411/2002 (H3N2); A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/Shanghai/361/2002.

Variaciones del virus

Lo característico de estos virus, y lo que los hace especialmente peligrosos, es que son genéticamente lábiles y se adaptan para eludir las defensas del huésped. Al ser ARN, carecen de un “corrector de pruebas y reparación de errores” en la replicación. Al ir pasando de un huésped a otro, van cambiando. Suceden así las “variaciones”

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 variaciones mayores o cambio antigénico (“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.

II) GRIPE AVIAR

La gripe aviar (gripe del pollo) es una enfermedad infecciosa de las aves causada por las cepas A del virus de la gripe, pero que en su superficie, a diferencia de lo sucedido hasta ahora con la gripe humana, pueden tener cualquiera de las glicoproteínas descritas: hasta 15 diferentes H y 9 diferentes N. Esto es lo que ha llevado a pensar que el virus ancestral de la gripe se desarrolló primero en las aves y de ellas saltó a las otras especies.

Fue identificada como tal hace más de 100 años en Italia; se da por todo el mundo.

Todas las aves son vulnerables, aunque unas más que otras: las migratorias salvajes parecen más resistentes, y son, a su vez, una fuente de expansión.

El espectro de síntomas en las aves afectadas es amplio: existe una variante leve, con trastornos digestivos; y una variante grave, altamente patógena, de aparición rápida y gravedad y evolución fulminantes, con mortalidad casi del 100

Hay 15 subtipos; los brotes “hiperpatógenos” han sido de los subtipos H5 y H7. También se ha observado que virus de baja patogenicidad, después de estar un período más o menos largo, a veces breve, circulando, pueden mutar y transformarse en virus hiperpatógenos (1983-84 USA: H5N2 ; 1999-2000 Italia: H7N1)

III) RELACIÓN DE LAS GRIPES AVIAR Y HUMANA

Los virus A, incluidos todos los SUBTIPOS de diferentes especies, pueden intercambiar o “recombinar” el material genético y fusionarse. Este proceso de recombinación es el mencionado “*cambio antigénico*”

(*antigenic shift*) y desemboca en un nuevo SUBTIPO distinto de los dos virus originales, frente al cual la población no tiene inmunidad.

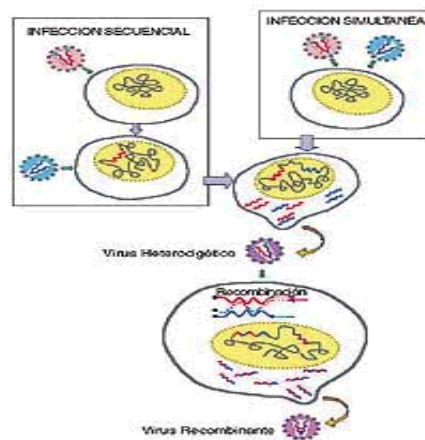
Para que se dé una pandemia, es decir, para que pueda ser altamente infectante para el ser humano, el nuevo Subtipo debe poseer genes de la gripe humana, que le permitan transmitirse fácilmente de una persona a otra durante períodos sostenidos.

Pueden ocurrir diversas situaciones:

-un ser humano, o varios, que conviven en estrecho contacto con aves, pueden contagiarse del virus de éstas, y padecer una gripe que puede ser gravísima dependiendo de la hiperpatogenicidad de un virus frente al que no tienen inmunidad. *Pero este virus no tiene capacidad de infectar desde un ser humano a otro* [Ejemplos: Hong Kong 1997, cepa H5N1 (18 enfermos, 6 fallecidos). Hong Kong febrero 2003, cepa H5N1 (dos enfermos, 1 fallecido). Países Bajos febrero 2003, cepa H7N7 (83 afectados, 1 veterinario fallecido). Hong Kong diciembre 2003, cepa H9N2. Vietnam enero 2004 cepa H5N1.]

-el cerdo puede infectarse tanto de los virus gripales A humanos como de los aviares. Si en un cerdo coincide la infección por ambos tipos de virus, puede hacer “de tubo de ensayo”, donde se mezclan los dos virus y surge el nuevo subtipo, con capacidad de infectar al ser humano.

-otro posible mecanismo: un ser humano infectado por ambos virus haría de tubo de ensayo.



IV) INFECCIÓN Y PROPAGACIÓN DEL VIRUS DE LA GRIPE

Las secreciones respiratorias de un infectado por la gripe contienen gran cantidad de virus. Al estornudar, toser o hablar, se produce un aerosol en el que las partículas de < 10 micras de diámetro son las más

importantes, y donde los virus sobreviven mucho tiempo, incluso en superficies en las que ha caído. Al depositarse en el epitelio respiratorio, éste se defiende con el aparato mucociliar, con mucoproteínas inespecíficas y con anticuerpos IgA específicos si los posee. Si esto no funciona, el virus penetra en las células epiteliales provocando posteriormente la muerte de éstas. Gracias a la Hemaglutinina (H)), se fija a los receptores mucoprotéicos de esas células; por las proteínas M, dentro de la célula, se decapa; con el ARN viral y las proteínas del ribosoma del huésped, prepara nuevas partículas virales, que en el núcleo reproducirán el ARN viral. De nuevo con la Hemaglutinina (H), se termina la envoltura vírica con la membrana celular, y ayudada por la Neuraminidasa (N), se liberan nuevos viriones hacia las células contiguas. El virus infecta también los leucocitos (polimorfonucleares, linfocitos y monocitos), pudiendo asociarse a defectos en su función (en la quimiotaxis y en la fagocitosis) que podrían favorecer las complicaciones de la gripe.

V) CLÍNICA

La presentación clínica con fiebre, quebrantamiento general y síntomas catarrales más o menos intensos, tiene un buen pronóstico en niños. Pero lo cierto es que en la población infantil, sobre todo en los más pequeños, así como en los ancianos, supone importante morbilidad.

En los niños más pequeños, la gripe puede ser especialmente grave, y manifestarse como un proceso séptico, con shock y a veces, crup o neumonía.

Los niños afectados de patologías crónicas, especialmente las respiratorias (asma, fibrosis quística, bronquiectasias, enfermedad crónica del prematuro), pero también renales, metabólicas, cardíacas, y por supuesto inmunodeficiencias, están en importante riesgo de tener un proceso que desestabilice su situación.

Además, la gripe facilita las sobreinfecciones bacterianas: neumonías neumocócicas; otitis media aguda que sucede hasta en un 20% de los casos, ya puramente gripales o con sobreinfección ; y no son raras las rinosinusitis del mismo origen. En los asmáticos, pero también en niños sanos, puede desarrollarse hiperreactividad bronquial, tanto durante el proceso agudo como posteriormente. Otras complicaciones son mucho más raras (miositis, encefalitis, síndrome de Reye).

VI) EPIDEMIOLOGÍA

Los niños juegan un papel central en la diseminación del virus en las epidemias anuales. El pico de la epidemia de la población de edad escolar precede en 15 días a la de la población general, con una tasa de ataque anual del 35% o más, superior a la de los adultos jóvenes. La transmisión aérea rápida por las secreciones es facilitada por la promiscuidad prolongada en espacios semicerrados (clases, habitaciones). El período de incubación es muy corto, los títulos de virus en sus secreciones nasofaríngeas son elevados, y son portadores durante más tiempo que los adultos.

Las tasas de hospitalizaciones, como marcador de gravedad, son en los menores de 5 años sin factores de riesgo, análogas a las de los mayores de 65 años. Y el riesgo de hospitalización aumenta cuando disminuye la edad, siendo las más elevadas en el primer año de vida.

Neuzil en un estudios longitudinales de 20 años, comprueban que en la época gripal, el número de hospitalizaciones por procesos respiratorios agudos en niños sanos menores de 2 años, llega a ser 12 veces más alta que en niños mayores, y similar a las tasas de hospitalización de niños de riesgo.

La tasa de consultas por gripe fue de 24 por cada 100 lactantes menores de 6 meses; 23 por cada 100 entre 6 y 11 meses, y 35 por cada 100 niños de 1 a 3 años. Y cursos de antibióticos de un 10, 14 y 20 por 100 respectivamente

VII) MEDIDAS A TOMAR FRENTE A LA GRIPE HUMANA

Se plantea la acción contra la gripe tanto desde la salud de cada individuo como desde la óptica de la salud pública, y también desde el coste económico que supone para las familias, para la comunidad y para las estructuras sanitarias.

1-PREVENCIÓN

Medidas generales

Habitualmente no se le recuerda a la población cosas tan elementales como no toser o estornudar encima de otro, cubrirse boca y nariz con un pañuelo o con el brazo al hacerlo, lavarse las manos, quedarse en casa si se está con gripe, etc. Y sin embargo, son las primeras e importantes medidas de salud pública.

El CDC en EEUU, suele publicar instrucciones en este sentido, sin demasiada difusión. Y se insiste fundamentalmente en la vacunación como medida de prevención.

Pero este año, a primeros de octubre saltó la alarma en EEUU: sólo disponían de 1/3 de las dosis de vacuna inactivada calculadas como necesarias para esta temporada de gripe. En un laboratorio del Reino Unido donde las producían, ocurrió una contaminación y hubo que desecharlas.

El CDC, ante la escasez de vacunas, ha hecho fuerte difusión de instrucciones para sanitarios y público, y entre ellas, unas medidas generales para evitar el contagio (ver anexo I).

Vacunas

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 frente a la neuraminidasa (limitando la severidad del proceso y la propagación del virus). Las vacunas pueden prepararse con virus inactivados o vivos atenuados.

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. Contienen Neomicina o Polimixina, y algunas Timerosal. Se aplican vía intramuscular. Se manejan tres tipos:

Con viriones enteros purificados (“Inflexal”, de Berna; “Antigripal Poli Leti”).

Virus fraccionados, roto el lípido de la membrana (“Fluarix” de SKF; “Mutagrip” de Rhône-

Poulec (la que se está aplicando por Osakidetza); “Antigripal Pasteur” de Sanofi-Winthrop”).

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 los dos últimos grupos. Se pueden aplicar a todas las edades desde los 6 meses. Alrededor de 2 semanas después de la vacunación, empieza la producción de anticuerpos.

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 Neomicina o Polimixina, deberá ser valorado el riesgo de la infección frente a la de su alergia, y decidir tomando las medidas oportunas. Los alérgicos a mercuriales deberán recibir las vacunas que no contengan timerosal.

La eficacia de la vacuna para proteger a una persona de la gripe depende de la edad y el estado de salud del que la recibe, y de la similitud de las cepas de los virus que contiene con los que están circulando e infectando en ese momento. Lactantes de 6 meses ya pueden desarrollar niveles protectores de anticuerpos después de la vacuna de la gripe, aunque esta respuesta es menor en los de riesgo que en los niños sanos.

Así, la eficacia es de alrededor del 70% en adultos; y en niños pequeños y ancianos es menor. En los niños entre 6 meses y 15 años, la eficacia varía entre el 31-91% para la gripe A y el 45% para la B.

Entre los niños que van a las guarderías, redujo en un 32-36% la incidencia de otitis media.

La producción de anticuerpos IgA en la mucosa, y de inmunidad celular, es pobre en todos.

En los enfermos con HIV, la producción de anticuerpos puede ser irregular, pero está indicada la vacunación con vacunas inactivadas ya que no se han encontrado efectos adversos sobre su enfermedad y sí niveles variables de protección frente a la gripe.

Vacunas vivas atenuadas. Todavía sin aprobar en Europa, son ampliamente usadas desde hace más de dos décadas en Rusia, Japón y Corea, con excelentes resultados. Actualmente, están aprobadas en EEUU para sujetos entre 5 y 59 años.

Las cepas vacunales 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 la nucleocápside, 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 del virus “master”; y 2 genes del virus salvaje, los que codifican las proteínas N y H.

Tiene las siguientes características:

Es atenuado, y por tanto, produce síntomas gripales muy leves o no los produce en absoluto

Es temperatura-sensible: esto impide la replicación de los virus de la vacuna a 38-39°C, evitando

así su replicación en las vías respiratorias bajas.

Adaptada al frío, replicándose eficientemente a 25°C, temperatura a la que no pueden hacerlo los virus salvajes.

En los estudios publicados hasta ahora en niños, muestran una eficacia y una seguridad al menos similar a la obtenida con las vacunas inactivadas. Estudios multicéntricos y multinacionales se han llevado a cabo en niños asmático entre 6 meses y 6 años, con seguridad y eficacia al menos iguales que con las inactivadas. Actualmente está en marcha otro estudio randomizado, doble ciego en 7000 niños del hemisferio norte, de edades entre 6 meses y 4 años, en esta epidemia que empieza.

Por otra parte, parecen provocar 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.

En las recomendaciones del CDC, la vacuna atenuada es una opción para personas sanas entre 5 y 49 años, que estén en contacto con los grupos de riesgo y que deseen vacunarse. No deben usarla, de momento, los menores de 5 años o mayores de 50, los asmáticos (en uno de los estudios en adultos se encontró un aumento de las crisis de asma), los niños y adolescentes que necesiten aspirina, las personas con historia de Guillen-Barre, las embarazadas y los alérgicos al huevo. Incluso no se recomienda a contactos de pacientes severamente inmunodeprimidos.

Las reticencias con respecto a administrar un virus vivo se deben siempre al miedo a que ese virus mute, pierda el carácter de no patógeno, y sea incontrolable en su extensión y/o en sus efectos.

Otras vacunas.

Están en estudio, diseñadas por ingeniería genética: bien intentando mutar el genoma, bien buscando manipular el tallo de la neuraminidasa, o mutar el gen PB2, 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

Está específicamente recomendada la vacunación:

-adultos de 65 años en adelante

-a todas las personas de cualquier edad por encima de 6 meses, con algún tipo de afección

médica crónica subyacente con riesgo de desarrollar complicaciones graves por la gripe (corazón, pulmón, riñón, diabetes, inmunosupresión o anemia severa).

-a las personas, de cualquier edad, que viven en Residencias u otros centros.

-a las mujeres que en la época de epidemia estarán embarazadas

-a los niños y adolescentes que estén en tratamiento crónico con aspirina

-a los trabajadores de la salud y a las personas que están en contacto directo con pacientes de riesgo.

-conviventes y cuidadores de lactantes menores de 6 meses.

La *Asociación Americana de Pediatría* ha recomendado fuertemente este año la vacunación de todos los niños entre 6 meses y 2 años por la importante morbilidad por la gripe en esta edad (comentada arriba), por el gasto sanitario que conlleva en hospitalizaciones, consultas y antibióticos; y la sobrecarga económica por la pérdida de días de trabajo en sus familiares.

Situación especial actual en EEUU

Ante la sorpresiva escasez de vacunas, desde el CDC se han dado instrucciones para que se vacune sólo a la población realmente de riesgo, (son los arriba citados) y se proteja a los demás con medicación antivírica. El CDC había recomendado previamente la vacunación de todos los mayores de 50 años, a los viajeros a zonas en epidemia gripal, a las personas que presten servicio público, estudiantes que compartan habitación, etc, y al que lo solicitara.

Este suceso pone al descubierto la fragilidad de nuestra posición frente a la gripe: con el tipo de vacunas que se manejan, hay que prepararlas cada temporada, con límites de tiempo, y sin margen de maniobra. Sólo con vacunas que actuaran sobre alguna estructura del virus que no pudiera variar sería posible enfrentar con agilidad cada temporada.

Cuestiones en polémica

¿Se puede vacunar a todos los menores de 2 años? Se plantean dudas desde los puntos de vista económico y organizativo.

Desde el económico, se valora si el gasto que supone la vacunación está justificado por el ahorro que se lograría al impedir la enfermedad en muchos sujetos: a la sobrecarga económica en hospitalizaciones de estos niños, en consultas de más a sus pediatras, antibióticos de más, etc, se añade la pérdida de días de trabajo de sus familiares o cuidadores.

Desde el punto de vista organizativo, todavía no parece que haya los mecanismos para la producción, distribución y aplicación de la vacuna a tanta población. De momento, indicada en Europa sólo en los niños de riesgo.

¿Habría que vacunar a escolares? En todos los estudios analizando los efectos de la vacunación a gran escala en niños sanos, se comprueba la reducción de la incidencia de enfermedad en todos los grupos de edades, y sobre todo en los contactos familiares.

Es significativo lo que sucedió en Japón: después de la gripe asiática de 1957, en la que hubo gran mortalidad, se inició la vacunación en escolares y posteriormente se llegó a hacer obligatoria durante 10 años; en esos casi 25 años en que se vacunó a los escolares, la mortalidad en ancianos (la mayoría no vacunados) por neumonía y gripe fue de 3 a 4 veces menor que en las épocas anteriores: se ahorró una muerte por cada 420 niños vacunados. La vacunación se abandonó paulatinamente a partir de 1987, hasta suspenderse en 1995: el exceso de mortalidad en los años siguientes se incrementó acercándose a las cifras previas.

Además, en los estudios epidemiológicos ya mencionados, se constata que los escolares son los principales protagonistas de la diseminación del virus. La pregunta es: por mor de la salud pública en este caso, ¿hemos de añadir una vacuna más a los ya multivacunados niños? ¿estamos manipulando su inmunidad con consecuencias no conocidas? (teoría higienista)

Asma y vacuna de gripe. Los asmáticos son una población de riesgo: se han observado exacerbaciones en el 30-60% de los asmáticos con gripe. Pero en una revisión sistemática realizada en una importante cohorte de niños con asma publicada por Kramarz se concluyó que no hay evidencia adecuada para evaluar la eficacia de la vacuna en asmáticos. Y Bueving (2004) en un estudio doble ciego controlado con

placebo (niños de 6 a 18 años; randomizados 697 en total: 297 en 1999-2000 y 400 en 2000-2001), concluye que la vacunación de la gripe no resulta en una reducción significativa del número, severidad o duración de las exacerbaciones de asma causadas por la gripe en niños. Esto nos lleva a poner en cuestión, mientras no se demuestre lo contrario, la indicación sistemática de vacuna antigripal a todos los asmáticos: habría que individualizar.

2-TRATAMIENTO Y PROFILAXIS CON MEDICAMENTOS. 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 M2, 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 para tratamiento en dos dosis orales al día, 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. Aprobada en España para > 1 año.

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 un 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 (en EEUU desde los 7 años). No se han encontrado resistencias (sólo en un niño con inmunodeficiencia y con virus B). No indicada en asmáticos, pues en algunos puede desencadenar una crisis.

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 del año de vida en EEUU. También se propone su uso como profilaxis, una o dos veces al día.

En resumen: los cuatro antivirales pueden acortar algo el proceso y disminuir la capacidad de contagio del enfermo. Menos Zanamivir, que sólo está indicado para tratamiento, los demás también pueden usarse para profilaxis. En nuestro medio, sólo

disponemos de Amantadina para los niños desde el año de vida; y además Zanamivir para los mayores de 12 años.

En la situación actual de desabastecimiento de vacuna en EEUU, el CDC propone usar Zanamivir en el tratamiento precoz de la gripe en pacientes de riesgo, y guardar Amantadina y Rimantadina para profilaxis.

VIII) ¿PANDEMIA?

Los expertos coinciden en que la aparición de otra pandemia de gripe es inevitable y posiblemente inminente. (OMS enero 2004).

- PANDEMIA –rapidísima transmisión, con la consecuente extensión por todo el mundo –ocurre fuera de la época habitual, incluyendo el verano

- alto número de afectados de todas las edades

- alta mortalidad en adultos jóvenes y sanos (variable según el virus causante).

- EPIDEMIA: mucho más limitada en extensión, morbilidad y mortalidad.

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 y según Hilleman, parece que fue provocada por un virus recombinante, que incluía material genético de aves y mamíferos, y que pudo haber requerido muchos años de permanencia en una especie de mamíferos desconocida antes de que pasara al ser humano. Este virus (H1N1), único en la historia por su virulencia, parece que apareció de forma casual.

Posteriormente, nuevas pandemias: en 1957, la Gripe Asiática (H2N2) que comenzó a finales de febrero en China y se diseminó antes del verano. Y en 1968, la Gripe de Hong Kong (H3N2), detectada allí a principios de año y diseminada por todo el mundo antes de fin de año. Ambas gripes fueron el resultado de una recombinación de un virus aviar y uno humano.

En 1977, el H1N1 volvió a emerger en Rusia, provocando una pequeña pandemia: parece que fue debido a un escape de un laboratorio del virus que circuló hasta los 50

Y es que tras una pandemia, el virus queda circulando en una población que ya lo conoce, por lo que, aunque sufra alguna variación cada temporada, sigue siendo el mismo. Ahora circulan H1N1 desde 1977 y H3N2 desde 1968: son los causantes de las epidemias anuales desde entonces.

La nueva pandemia, necesariamente sucederá por la aparición de un virus nuevo y diferente, que podría ser muy virulento

En este momento nos enfrentamos a la gripe de los pollos causada por la cepa aviar N5H1; todos sus genes tienen su origen en las aves y, hasta ahora, no se ha demostrado que haya adquirido genes provenientes de la gripe humana. Pero es especialmente preocupante:

- porque las aves que sobrevive, pueden excretar virus por heces y oralmente durante al menos 10 días,

- facilitando la ulterior propagación entre las aves de corral y las migratorias.

- porque muta rápidamente y tiene tendencia a adquirir genes de virus que infectan a otras especies animales (ya ha infectado a mamíferos).

- por su capacidad de enfermar al ser humano, ya demostrada en otras ocasiones y también ahora

-porque los aislados de este virus tienen una alta patogenicidad, con efectos incluso letales en los humanos.

La propagación de la infección entre las aves aumenta la probabilidad de la infección directa al humano. Si con el tiempo crece el número de personas infectadas por el virus aviar, aumentará la probabilidad de que el ser humano se infecte simultáneamente del virus aviar y del humano. Y que sirva de “tubo de ensayo” del que surja el *nuevo subtipo que posea los suficientes genes humanos* para poder transmitirse fácilmente de una persona a otra.

Esto iniciaría una pandemia de gripe

MEDIDAS PREVENTIVAS POSIBLES

Para que no ocurra una pandemia

1-Prioridad inmediata: detener la propagación en las aves de corral. El virus necesita tiempo para adaptarse; y cortar los brotes antes de que se adapte es, de momento, la mejor arma contra la hipotética mutación del virus.

2-Vacunación de las personas con alto riesgo de exposición a las aves infectadas, con las vacunas más eficaces contra las cepas circulantes de gripe humana (evitar el riesgo de co-infección y recombinación genética)

3-Los trabajadores que participan en la matanza selectiva de aves, deben estar bien protegidos con ropa y equipos adecuados, y recibir medicamentos antivíricos como profilácticos

Ante la aparición de gripe aviar entre humanos:

- información urgente de la extensión en animales y humanos
- información sobre las cepas circulantes
- investigación exhaustiva de cada caso

Ya se ha comunicado un caso de transmisión de gripe aviar de hija a madre, en Tailandia. Murieron ambas.

La contención de los riesgos para la salud pública depende sobre todo de la capacidad epidemiológica y de laboratorio de los países afectados, y de la idoneidad de los servicios de vigilancia ya implantados.

La OMS y los organismos internacionales pueden ayudar en esto a los países afectados.

Ante el inicio de una epidemia en humanos por el H5N1

- Preparación urgente de enormes cantidades de vacuna con la cepa mutante. Ya desde el inicio de 2004, los virus prototípicos para la producción de la vacuna frente a H5N1 están siendo preparados en laboratorios de la Red Mundial OMS de la Gripe. Después, estos virus prototípicos serán suministrados a los fabricantes para la producción de la vacuna. Pero no se empezará a usar hasta que no se compruebe que realmente ha aparecido un mutante H5N1 que tiene genes de la gripe humana y que está pasando de persona a persona. Y los laboratorios no producirán vacuna a gran escala hasta ese momento.

-Administración masiva de ésta, a nivel terráqueo. ¿es posible?

-Probablemente aquí sí jugarían papel fundamental los nuevos antivirales. Los inhibidores de la neuraminidasa, si no se crean resistencias, actuarían sobre una zona estable de esa glicoproteína (zona que no puede variar, porque haría inviable al virus), y frenarían la propagación del virus de unas células a otras. Y de un humano a otro.

-Y las medidas generales serían imprescindibles y necesariamente aplicadas de forma escrupulosa.

Ante la evidencia de pandemia

-vacunación masiva de la población con la vacuna específica, con especial énfasis en los sujetos de riesgo.

-medidas generales extremas para evitar la diseminación del virus.

-uso de antivirales en los 2 primeros días de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- *American Academy of Pediatrics. Policy statement. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004. 113: 1441-1447.
- *Belshe RB et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *NEJM* 1998; 338:1405-1412.
- *Bergen R et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 23:138-144
- *Bernstein DI et al. Effect of yearly vaccination with live, attenuated vaccines on antibody responses in children. 2003. *Pediatr Infect Dis J.* 22:28-34
- *Buck ML. Current recommendations for influenza vaccination in children. *Pediatric Pharmacotherapy* 10; 8 (august 2004).
- *Bueving HJ et al. Influenza vaccination in children with asthma. Randomized double-blind placebo-controlled trial. *AJRCCM* 2004; 69:488-493.
- *Cates CJ et al. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD000364
- *CDC MMWR Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2004: 53: 1-40.
- *CDC Assessment of effectiveness of the 2003-04 influenza vaccine among children and adults. Colorado 2003. *MMWR* 2004 53(31); 707-710 .
- *CDC Interim Influenza Vaccination Recommendations 2004–05 Influenza station . October 5 2004
- *CDC Influenza antiviral medications: 2004-2005 interim chemoprophylaxis and treatment guidelines. October 18, 2004
- *Eisner MD. Editorial. Asthma and influenza vaccination . *Chest* 2003; 124 (3): 775-777
- *Erhart LM et al. Prevalence and characteristics of children at increased risk for complications from influenza, United States 2000. *J.Pediatr* 2004; 144: 191-5.
- *Escribano Montaner a; Juanes Pardo R. Infección por el virus influenza en la infancia. ¿Deberían ampliarse las indicaciones de la vacuna antigripal? *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 231-235
- *Glagani M J; Herchler G B. Every nose counts: a new influenza vaccine for all healthy schoolchildren? *Clin Pediatr.* 2004; 43:35-41.
- *Gruber WC . The role of live influenza vaccine in children. *Vaccine* 2002; 20: S66-S73
- *Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002; 20:368-287.
- *Humiston SH et al. The feasibility of universal influenza vaccination for infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 867-874.
- *Izurieta HS et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *NEJM* 2000. 342:232-239.
- *Kramarz P et al. Does influenza vaccination exacerbate asthma? *Arch Fam Med.* 2000; 9: 617-623.
- *Kumagai T et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. *Vaccine* 2004. 22: 3404- 3410.
- *Neuzil KM . Editorial. Influenza vaccine in children with asthma: Why no progress? *J Pediatr* 2000; 138: 301-303.

- *Neuzil KM et al: The effect of influenza on hospitalisations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. NEJM 2000. 342 : 225-231
- *Neuzil KM. Influenza vaccine for children. (Editorial commentary). CID 2004; 38; 689-691.
- *Principi N ; Exposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? Lancet Infect Dis 2004; 4: 75-83
- *Principi et al. Burden of influenza in healthy children and their households. 2004 Arch Dis Child 89: 1002-1007.
- *Pons-Catalano C et al. Pneumonies communautaires et infection grippale. Archives de Pediatrie 2003. 10: 1056-1060.
- *Reichert TA et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. NEJM 2001; 344: 889-96.
- *Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. Clin Infect Dis 2004; 38:678-688.
- *Treanor J. Weathering the influenza vaccine crisis. NEJM 2004; 351: 2039-2041
- *Vastag B. Agencies prepare worst-case flu vaccine. JAMA 2004; 291: 1429-1430
- *Wareing MD, Tannock GA. Live attenuated vaccines against influenza: an historical review. Vaccine 2001. 19; 3320-3330.
- *Weil-Olivier C. Contre le gripe de l'enfant: quelles actions? Archives de pediatrie. 2004. 11:480-488
- *Williams J et al. Influenza immunisation in children: good for everyone or reserve for the chosen few? Paediatric Respiratory Reviews 2004; 5: 85-89
- *Zangwill KM. Cold-adapted, live attenuated intranasal influenza virus vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2003. 22: 273-274.

ANEXO I

Usted puede protegerse de la gripe aunque no se haya vacunado este año

Estas simples medidas pueden obstaculizar la diseminación de los gérmenes y protegerle del contagio.

Evite contactos cercanos con personas enfermas. Cuando usted enferme, manténgase a distancia de los demás, para evitar que enfermen también.

Esté en casa mientras esté enfermo.

Si es posible, no vaya al trabajo, escuela o recados si está enfermo.

Usted ayudará prevenir que otros se contagien de su enfermedad.

Cubra su boca y nariz con un pañuelo cuando tosa o estornude.

Lave sus manos: hacerlo a menudo le ayudará a protegerse de gérmenes.

Evite tocar sus ojos, nariz o boca.

Otros buenos hábitos, como dormir bastante, hacer actividad física, saber controlar el stress, beber agua, y comer buenos alimentos, le ayudará a estar sano en el invierno y todo el año.

Además, los medicamentos antivirales están disponibles para la gripe y pueden usarse para prevenirla o para tratarla si se empiezan a tomar en los primeros 2 días de la enfermedad

Departamento de Salud y Centros de Servicios Humanos
CDC