

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Prof. Dr. Teodoro Carrada Bravo¹

Pandemias de Influenza

**1 Jefe de Educación Médica e
Investigación. Hospital
General de Zona y Medicina
Familiar # 2, Instituto
Mexicano del Seguro Social.**

RESUMEN

Los investigadores han demostrado que la influenza ha atacado a los humanos durante muchos siglos. Con el fin de detectar rápidamente los sub-serotipos prevalentes los epidemiólogos han desarrollado métodos sofisticados que permitan rastrear la actividad del virus en el planeta. La vigilancia viral es de gran ayuda a los fabricantes de vacunas, puesto que permite preparar las mezclas apropiadas de virus A y B, a fin de controlar las epidemias y medir el impacto en términos de morbi-mortalidad. La influenza es un tema de interés permanente para la salud pública, por la capacidad del virus de mutar continuamente. La *deriva* antigenica causada por cambios leves en las proteínas virales superficiales explica parcialmente los brotes epidémicos anuales de la enfermedad. La *substitución* antigenica ocurre sólo cuando se dan cambios mayores de la hemaglutinina viral, y a veces, de la neuramidinasa, ocasionando pandemias extensas y letales. La influenza A es una zoonosis, y al entender cómo se producen tales cambios en las aves acuáticas, hospederos primarios del virus, los científicos pueden desarrollar medicamentos y estrategias preventivas, para impedir o minimizar los efectos más graves de la enfermedad.

Palabras clave: influenza, virología, epidemiología, influenza aviar, pandemia.

ABSTRACT

Researchers have demonstrated that influenza epidemics have affected humans for many centuries. Epidemiologists have developed sophisticated means of tracking the virus activity around the globe, in order to detect the prevalent subserotypes. Viral surveillance helps vaccine's manufacturers to design the appropriate A and B composition to control the impending epidemics, and to measure its toll in terms of morbidity-mortality. Influenza is on going public health issue because the virus ability to continually reinvent itself. Antigenic *drift* caused by subtle changes in viral surface proteins, partially accounts for annual epidemic outbreaks of the illness. Antigenic *shift* occurs because major changes in the viral haemagglutinin and sometimes in the neuraminidase, which results in widespread and lethal pandemics. Moreover, type A influenza is a zoonosis, and by understanding how both of, these changes occur in waterfowl, the virus primary host, scientist can develop both drugs and preventive strategies to avert or minimize the most severe effects of influenza.

Key words: influenza, virology, epidemiology, avian influenza, pandemics.

SOLICITUD DE SOBRETIROS:

Prof. Dr. Teodoro Carrada Bravo
Hospital General de Zona y Medicina
Familiar # 2, Instituto Mexicano del
Seguro Social.

Av. Reforma # 702, Fraccionamiento
Gámez, C.P. 36670. Irapuato,
Guanajuato, México.
e-mail: teocamx@yahoo.es

ANTECEDENTES

La peor pandemia de gripe o “influenza española” sacudió al mundo en 1918, tuvo un saldo de 20 millones de muertos, muchos de ellos eran jóvenes y algunos fallecieron sólo unas horas después de haberse manifestado los primeros síntomas.¹ En 1957 apareció la “gripa asiática”; en 1968 se desató Hong Kong, y en 1977 hizo estragos en Rusia, aunque como se verá, todas las pandemias probablemente fueron originadas en China.²

Olvidándose de las falsas alarmas, que a veces brotan de los periódicos sensacionalistas, los expertos en salud pública advierten que otra pandemia podría poner en evidencia la debilidad del arsenal preventivo-terapéutico disponible, incluso podría alcanzar la virulencia del brote de 1918.³ En este artículo se revisa la epidemiología de la influenza, la estructura y composición de los viriones, y su relación con el origen de las pandemias.

Agente casual

En 1933 se aisló la primera cepa del virus de la gripe a partir de un humano. Desde entonces, se sabe que los virus gripales con genoma de ARN, de forma esférica o tubular, agrupados en la familia *Orthomyxoviridae*, pertenecen a tres grupos básicos A, B y C, la clasificación antigénica se basa en la composición variable de dos glicoproteínas (GP), de superficie que sobresalen “en espículas”: la hemaglutinina (HA) trimero en forma de barrita, y la neuraminidasa (NA) tetrámero con forma de hongo, esta última enzima, de gran interés médico, es la diana de los nuevos fármacos antivirales. Los virólogos han identificado quince subtipos de HA y 9 de NA. Las variantes se denominan de acuerdo a las moléculas que presenten; por ejemplo, la epidemia de 1918 fue causada por el virus H1N1. Hace pocos años circuló en el mundo la cepa A/Sydney/5/97 (H3N2).⁴

A pesar de las diferencias, ambos tipos de virus comparten el mismo ciclo de multiplicación. Para

que un virión entre en la célula, la HA-vírica debe enlazarse con el receptor de ácido siálico, molécula glicosilada de la superficie celular. Una vez introducido en la célula, el virus queda secuestrado en una especie de burbuja. Pronto se liberan los genes constituidos por ocho cadenas de ARN “en espiral” y las nucleoproteínas internas, listos para llegar al núcleo celular, donde se replica; pero para poder salir se requiere la acción catalítica de la NA que rompe las ligaduras *glucosídicas* del ácido siálico, y facilita la liberación de los viriones maduros. El canal iónico M-2 presente en la cubierta viral tiene la función de regular el pH interno del virus, siendo crucial en fase de replicación temprana, puede ser bloqueado por el fármaco antiviral amontadina. La envoltura matriz (M) lipoproteíca, y las polimerasas son parte importante de las partículas maduras.⁵

El origen de las pandemias

Según parece, la epidemiología de la gripe está relacionada con los cambios antigénicos de las dos glicoproteínas superficiales. En los virus tipo-B, se producen mutaciones genómicas puntuales, que se traducen en modificaciones discretas de los antígenos superficiales o *deriva* antigénica (en inglés *antigenic drift*).

Las cepas mutantes son variantes relacionadas con aquellas que circularon en los períodos previos, pero pueden “escapar” a la memoria inmunológica colectiva del huésped, y se producen brotes interepidémicos.

Las cepas tipo A, pueden sufrir cambios más drásticos, así los “nuevos” virus tienen la HA y la NA diferentes, por tanto, son capaces de inducir la pandemia; tal cambio mayor, se ha llamado *desplazamiento* antigénico (*antigenic shift*, en inglés). Por ejemplo, en 1997, cuando la variedad letal H5N1 afectó a 18 personas en Hong Kong y mató a seis, las autoridades sanitarias temieron fuera el principio de una ola pandémica, pronto se supo que la primera víctima, un niño de tres años de edad, jugaba

a menudo con patitos-mascota, y 12 de los otros 17 pacientes habían manejado pollos antes de enfermarse y se demostró que el 10% de los 1 523 vendedores de pollos de Hong Kong tenían anticuerpos circulantes contra la nueva cepa; atacó primero y mató a las aves domésticas y, luego se cebó en los humanos. El problema se resolvió al eliminar el foco principal de infección (los patos, pollos y gansos) sacrificando rápidamente 1.4 millones de pollos, en donde se “incubaron” las nuevas cepas aviares, tan mortíferas.⁶

Si no hubiera existido la vigilancia epidemiológica continua con ayuda del laboratorio de virología, quizá la humanidad hubiese quedado expuesta a un peligro muy grave. Si el mortífero agente que protagonizó el brote de Hong Kong, se hubiera extendido en las atestadas urbes del mundo, no sería descabellado pensar que 30% de la población humana hubiera sucumbido, antes de que estuviese disponible la nueva vacuna. Téngase en cuenta que el proceso de fabricación y distribución tarda de seis a ocho meses, dilación que sería excesiva para detener la marcha de la imparable pandemia. Al ocurrir un desplazamiento antigenico, el nuevo virus elude el repertorio antigenico entero de todas las poblaciones del mundo, y se desencadena la pandemia. Con la facilidad del transporte aéreo intercontinental, un viajero puede diseminar un nuevo virus, de una parte a otra de la Tierra, en un solo día.⁷

¿Cómo se da el desplazamiento antigenico?

Un cambio molecular tan drástico no puede resultar de la simple mutación genética. Experimentalmente, se ha estudiado el desplazamiento producido en la coinfección celular de dos cepas víricas, en una sola célula-hospedera. De esta recombinación, los genes “empaquetados” en los nuevos viriones y las proteínas correspondientes, provienen en parte de una cepa y en parte de la otra, la reordenación genética de los virus gripales ocurre porque el genoma

consta de ocho cadenas que pueden mezclarse, sólo cuando se forman los viriones A, dentro de células coinfectadas. Hay, en efecto, cepas que infectan a personas, aves o cerdos domésticos, si el cerdo se viera infectado simultáneamente por un virus humano y por otra cepa aviar, podría generarse la cepa híbrida y virulenta, semejante en todo al virus humano, pero provista de una molécula de HA originada en los patos, es decir, el cerdo atacado habría servido como “banco de mezclas virales”. Pero el desplazamiento acontece, asimismo, cuando el virus gripe de los pollos y patos, de pronto se torna virulento para las personas o los gatos.⁸

En Hong Kong se demostró que la convivencia cercana de los granjeros chinos con los patos y los cerdos enfermos de gripe propició, sin duda, el inicio de los tan temidos desplazamientos antigenicos. El virus de la gripe guarda todavía demasiados secretos, y poco sabemos de los factores que condicionan la virulencia de las cepas.^{3, 7}

EPIDEMIOLOGÍA

La influenza epidémica se ha caracterizado por alta morbilidad y baja letalidad. Las cuatro pandemias del siglo XX se debieron al tipo A, la influenza-B produjo epidemias menos extensas en intervalos más largos. Las tasas de ataque han variado del 15 al 10%. En la pandemia 1957-1958 (H2N2), se estimó que en dos meses hubo cerca de 70 millones de casos nuevos en los Estados Unidos de América y cinco millones de personas tuvieron que guardar cama, al menos un día en este periodo. En Rusia, la misma epidemia atacó al 30% de la población total. Si bien la letalidad ha sido aparentemente baja, se ha registrado un incremento “excesivo” de la mortalidad, por ejemplo, en la pandemia 1957-58 hubo 62 000 muertes por arriba de lo esperado, y en la de 1968-69 cuando circulaba la cepa A/Hong Kong/68 (H3N2), hubo 27 900 muertes excedentes en los Estados Unidos.⁸

Hoy, se sabe que la infección tiene un reservorio natural en los patos y gansos silvestres y domésticos

cos, las aves eliminan el virus por la garganta y el pico, pero también está presente en el intestino y las heces de los polluelos infectados. Las piaras de cerdos pueden ser otro reservorio importante de los virus gripales, se ha destacado la importancia de las crías de pollo y patos domésticos, principalmente cuando los animales enfermos se mezclan con sanos y se mantienen en jaulas, locales cerrados, sucios, en condiciones de aglomeración, propiciando el contagio del forraje, el agua, la ropa, los equipos y las carnes, pero además, las aves acuáticas y marinas migrantes pueden esparcir el virus en las bandadas.^{9,10}

Los huevos contaminados que se rompen en las incubadoras suelen infectar a los pollos. La falta de higiene en los rastros, mercados, y el transporte colectivo de animales hacinados representa un peligro para la salud humana.

La convivencia cercana con patos, pollos y cerdos enfermos de gripe, (veterinarios, criadores de patos y pollos, matanceros y vendedores de carne de pollo) y aquellos que manejan los virus de la influenza en el laboratorio, sin condiciones de seguridad, son consideradas ocupaciones de riesgo alto.

Se ha descrito también brotes de influenza equina, y se sabe que de manera ocasional, las focas y las ballenas pueden ser también atacados.¹¹⁻¹³

Influenza aviar en los humanos

Se conocen 15 subtipos del virus de la influenza de las aves, pero en los humanos se ha reconocido sólo la infección causada por los subtipos H5 y H7. En los patos y pollos, el cuadro clínico ha variado de infección leve a enfermedad rápidamente fatal, con mortalidad cercana al 100 por ciento. Se sabe que los patos silvestres son muy resistentes, pero los domésticos son muy susceptibles frente a la influenza epidémica.

Los virus poco patógenos, después de circular entre las poblaciones de pollos, suelen mutar y hacerse virulentos. La epidemia 1983-1984 (H5N2)

en los Estados Unidos, se inicio con baja letalidad, pero a los seis meses la mortalidad de las aves llegó al 90%, por ello, hubo necesidad de sacrificar 17 millones, con un costo de \$65 millones de dólares y se observó que el virus pudo sobrevivir en el ambiente por largos periodos, particularmente en lugares fríos. Cuando no hay ningún control efectivo la epizootia se mantiene, por ejemplo, en la República Mexicana el brote aviar de 1992 (H5N2) se sostuvo hasta 1995, con tasas de mortalidad elevadas y grandes pérdidas para los avicultores.

Las cepas aviares son genéticamente frágiles y adaptadas para evadir las defensas del huésped. Los virus no tienen mecanismos para reparar los errores generados en la replicación, por ello, se induce la deriva antigenica. Pero cuando coinfectan a los cerdos o a los humanos, existe el riesgo de generar nuevos subtipos para los que las vacunas no darán protección. La investigación epidemiológica en Hong Kong 1997, demostró la coexistencia de una epizootia aviar mortífera y la presentación de casos humanos, el virus se transmitió de los pollos a las personas. Nuevamente en febrero del 2003 la cepa H5N1 causó dos casos y una defunción.

Otras dos cepas aviares han enfermado a humanos: la cepa H7N7 atacó en Holanda en febrero del 2003 y dos meses después causó la muerte de un veterinario. Se describieron en Hong Kong durante diciembre del 2003, dos casos clínicos leves causados por la cepa H9N2, pero en enero del 2004 las pruebas de laboratorio confirmaron la presencia de H5N1 en el Norte de Vietnam, hubo diez casos diagnosticados por cultivo viral o por la reacción de polimerasa en cadena y todos tenían antecedentes de contactos con aves muertas o enfermas. Los pacientes estudiados tuvieron linfopenia e infiltrados pulmonares, fiebre de 39° C, la mitad presentó diarrea acuosa, y fallecieron ocho de los afectados. Se registraron otros brotes en Corea del Sur, Tailandia, Japón y otros países del Sureste Asiático, pero todavía no se ha observado la transmisión de persona a persona. La OMS ha

diseñado un sistema de vigilancia de la influenza de respuesta rápida, ante la amenaza de la influenza aviar emergente y de la mortandad observada en los gatos domésticos. La República Popular de China, cuna de la influenza es un lugar ideal para investigar la evolución y las facetas diversas de esta peste milenaria.¹⁴

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los virus de la influenza se replican en el epitelio respiratorio de la nariz y del árbol traque-bronquial, inducen la respuesta inflamatoria y la apoptosis epitelial. En las investigaciones histopatológicas, se ha demostrado un incremento de los polimorfonucleares, los linfocitos y los macrófagos,¹⁵ pero la pérdida del epitelio, el edema tisular y la liberación de IL-6 e interferón-alfa y otras citocinas contribuyen en el desarrollo de la fiebre, la cefalea, la tos, los infiltrados pulmonares y las alteraciones de la función broncopulmonar.¹⁶ El balance entre la velocidad de replicación viral y la respuesta inmune-inflamatoria del huésped, determinará el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad. Las cepas virulentas como H5N1 resisten mejor los efectos antivirales de las citocinas,¹⁷ pero los macrófagos infectados liberan un exceso de mediadores químicos capaces de dañar a las células,¹⁸ y en algunos modelos experimentales se ha observado que los virus patogénicos modulan la respuesta del huésped a través de la proteína no-estructural I, por tanto, en estudios a futuro, se deberá investigar a profundidad la patogenia de la gripe, los mejores medios para atenuar las cepas virales, de este modo, será posible obtener vacunas más “antigénicas y protectoras”.

La vigilancia epidemiológica, a través de una red de laboratorios bien organizados, es esencial. Se deben tomar muestras no sólo de humanos sino también de patos, pollos, pavos, cerdos, caballos y aves silvestres, a fin de rastrear la evolución y los

cambios antigénicos en las cepas virales de las especies afectadas. El papel de los infectólogos es crucial, así como la formación de “grupos clínicos centinelas”, interesados en el estudio de las infecciones respiratorias y síndromes febriles agudos, del mismo modo, conviene formar personal de laboratorio capacitado en técnicas de cultivos de muestras, inmunofluorescencia directa, determinación de anticuerpos séricos y tipificación rápida de las cepas virales aisladas.^{3,19} En este campo fértil y vasto, queda mucho por hacerse, y ciertamente, el personal de salud pública juega el principal papel.¹² La influenza guarda todavía muchas sorpresas: por lo que es necesario mantenerse alertas y actualizados porque no se sabe cuando brotará la próxima pandemia, pues entendemos que se presentará nuevamente, dejando un saldo enorme de muertos y considerables pérdidas económicas.

Este artículo fue escrito para motivar a los médicos jóvenes; espero poder interesarlos en el estudio y la investigación fructífera de la gripe y otras pestes, capaces de causar brotes mortíferos. Este mal milenario podría ser abatido pero, dado que tiene tantos reservorios animales, no será erradicado. La peste gripe permanecerá con la raza humana hasta el final de los tiempos, por ello, convendrá aprovechar cabalmente los avances en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad, por ejemplo, las nuevas vacunas atenuadas “por frío”, y los medicamentos inhibidores de la neuraminidasa.²⁰ tal es el compromiso y reto de los investigadores.

La vigilancia epidemiológica permanente de la influenza, corresponde a los clínicos, veterinarios y epidemiólogos. Es indispensable aislar las cepas virales de humanos y animales, realizar la tipificación antigénica, con tal información será factible preparar vacunas más efectivas para abatir las pandemias. Debe promoverse el desarrollo y aplicación de las vacunas vivas atenuadas, y desarrollar una mayor experiencia con el uso de los nuevos fármacos antivirales.

REFERENCIAS

1. Kilbourne ED. Epidemiology of Influenza. En: Kilbourne ED. The Influenza Viruses and Influenza. Nueva York: Academic Press, 1975: 483-538.
2. Vastag B. Hong Kong Flu Still Poses Pandemic Threat. *JAMA*. 2002; 288: 2391-95.
3. Hayden FG, Palese P. Influenza Virus. En: Richman DG, Whitley RJ, Hayden FG eds. Clinical Virology. 2a ed, Washington DC: ASM Press, 2002: 891-920.
4. Rodríguez TA, Lejarazu O de. Orthomyxovirus. En: García-Rodríguez JA, Picaso JJ. Microbiología Médica 1. Microbiología General. Madrid: Mosby, 1996: 507-21.
5. Kumate J, Gutierrez G, Muñoz O, Santos-Preciado JI. Manual de Infectología Clínica. 16a ed, México DF: Méndez ed, 2001: 541-49.
6. Update: Isolation of Avian influenza A(H5N1) viruses from humans? Hong Kong, 1997-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 46: 1245-47.
7. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A virus. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-79.
8. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Yawata Y. Evolution and ecology of influenza virus A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-79.
9. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1651-56.
10. Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2a ed, Pub Científica No. 503. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1992: 488-97.
11. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
12. Monto A. Epidemiology and Virology of Influenza Illness. *Amer J Manag Care* 2000; 6: S255-S264.
13. Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep* 1963; 78: 494-506.
14. World Health Organization. Global Influenza Surveillance Network. Enero 2001-Febrero 2004.
15. Mulder J, Hers JF Ph. Influenza. Países Bajos: Wolters-Noordhoff Pub Gronigen, 1972: 1-288.
16. Hayden FG, Scott-Fritz R, Lobo MC, Alvord WG, Strober W. Local and Systemic Cytokine Responses during Experimental Human Influenza A Virus Infection. *J Clin Invest* 1998; 101: 643-49.
17. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host antiviral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-54.