

## Mesa Redonda: Actualizaciones pediátricas

### Situación actual de la nueva gripe H1N1

R. ORTIZ DE LEJARAZU, J. BERMEJO MARTÍN, J.M. EIROS, S. ROJO

*Área de Microbiología. Universidad de Valladolid. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.*

#### ANTECEDENTES

Estamos en Fase 6 pandémica. Los acontecimientos sucedidos en torno a la gripe en los últimos 5 meses han ocurrido de manera rápida a tenor de lo que ha ocurrido. Sin embargo, por dentro de la tramoya de este gran teatro mundial, han seguido un guión parcialmente establecido. El 24 de abril de 2009 se puso en marcha en los EEUU la alerta sanitaria producida por la aparición de casos de gripe en forma de racimos en California fuera de la estacionalidad habitual de los casos de gripe. El hecho coincidió en el tiempo con un brote mucho más extenso que se había iniciado en México con toda probabilidad hacia finales del mes de febrero de 2009. La OMS en su página web y por correo electrónico cursó aviso a sus 126 Centros Nacionales de Gripe (NICs) de 97 países, para que cualquier cepa de virus gripal A no subtipable con los reactivos habituales de gripe estacional o del subtipo aviar H5 fuera remitida urgentemente a cualquiera de sus cinco Centros Mundiales Colaboradores. Los acontecimientos y la magnitud del brote epidémico en México revelaron rápidamente la etiología común del virus responsable e hicieron que la OMS decretara la fase de alerta 4 el día 27 de mayo y apenas dos días después la fase 5; antesala de la fase pandémica; al confirmarse casos en más de dos países de la misma región geográfica OMS. La fase de alerta 5 que declaró la OMS dos días después de la alerta 4 produjo un notable impacto mediático. Dichas medidas significaban que los gobiernos debían implementar las medidas que desde hace tiempo se habían redactado y aprobado para adaptar la nueva situación a los requerimientos presentes y a los futuros que pudieran producirse tras la circulación detectada en humanos de este nuevo

virus de la gripe A. Las mismas estaban en el plan pandémico español, accesible en el portal del Ministerio de Sanidad y en los diferentes planes autonómicos.

La OMS estableció hace más de nueve años una serie de fases, modificadas posteriormente ante la gravedad exhibida por el subtipo H5 aviar, que iban desde la fase 1, que sugiere la ausencia de virus con potencial pandémico e humanos, hasta la fase 6 en la cual se declara el estado de pandemia. En cada una de ellas las medidas a adoptar son distintas y persiguen diferentes fines. El 29 de abril la OMS confirmó que el nuevo virus gripal A H1N1, que se transmitía de persona en persona a partir de los casos inicialmente importados de México, había provocado nuevos casos secundarios en dos o más países; lo que demostraba una transmisión interhumana sostenida del mismo. Este hecho afortunadamente no se ha producido hasta el momento con el subtipo aviar de la gripe A H5N1, en los diez últimos años a pesar de que el nicho ecológico para ese peligroso virus continúa existiendo.

El nuevo subtipo H1N1 del que se conoce su origen porcino tiene distintos genes que proceden, no sólo de virus porcinos, sino también otros de origen aviar y humano. Es por tanto el resultado de un reordenamiento secuencial en el que han participado tres o más virus en distintos momentos evolutivos de este linaje porcino H1N1. Un hecho muy común en los virus de la gripe es precisamente la facultad que tiene de intercambiar genes entre ellos, proceso que se conoce como reordenamiento genético, debido a los múltiples virus que existen y a los numerosos huéspedes animales a los que son capaces de infectar. No existe un sistema de declaración de gripe en cerdos como sí ocurre para otras zoonosis. De hecho, el primer virus de gripe A aislado no

fue en el hombre sino precisamente en cerdos y era del subtipo H1N1; el primer virus de la gripe humana fue aislado en 1933, quince años después de que tuviera lugar la gran pandemia de *Gripe española*, producida también por un virus del subtipo H1N1. Hasta la aparición de este virus en humanos no se había demostrado su circulación en cerdos previa a la presentación pandémica.

Los virus de la gripe que poseen capacidad de provocar pandemias son los del tipo A; dentro de ellos hay múltiples subtipos, resultado de las diferentes combinaciones de hemaglutinina y neuraminidasa que existen. Estos dos nombres aluden a dos de las proteínas de la superficie del virus, con funciones específicas para su unión a las células a las que infectan y con relevancia en el diseño de vacunas frente al mismo; la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). El día 11 de junio la Dra. Margaret Chang, Directora General de la OMS, declaró oficialmente el inicio de la pandemia. Las principales características de las pandemias de gripe se muestran en la tabla I.

La última pandemia ocurrió entre 1967 y 1968 y se debió a un subtipo H3N2 (Fig. 1). Desde entonces la mayoría de las epidemias invernales de gripe han sido producidas por variantes menores de los virus de la gripe, que se originan como consecuencia de la difusión del virus entre población humana que tiene diferentes niveles de respuesta inmune frente al virus. Esa presión selectiva positiva hace que solamente vayan quedando los "mejores", es decir, los virus que son capaces de infectar a más personas por falta de una adecuada y específica respuesta inmunitaria frente a dicho virus. Este proceso se conoce con el nombre de "*deriva antigénica*" y ocurre después de las primeras ondas pandémicas. Hasta ahora conseguía dos efectos: una mayor adaptabilidad del virus a los humanos y que las epidemias ocurriesen de manera regular cada invierno. Por eso la fase 5 de alerta, que pre-

TABLA I. HECHOS CARACTERÍSTICOS DE LAS PANDEMIAS DE GRIPE.

- Salto en el subtipo de virus de la gripe A
  - Sustituye a los virus precedentes (no siempre)
- Difusión global rápida por la susceptibilidad elevada de la población
- Cambio en la edad asociada a la mortalidad, se incrementa en los jóvenes
  - 1918 caso extremo (20-40 años)
  - La mitad de muertes en 1957 y 1968 ocurrieron en < 65 años
- Múltiples ondas, a veces fuera de la estacionalidad habitual
  - 1889 (2ª onda), 1918 (1ª onda), 1957 (1ª onda)
- Las primeras ondas pueden ser moderadas
  - Cierta en 3 de las 4 últimas pandemias; 1889, 1918, 1968 (Europa/Asia)
- Las ondas siguientes pueden llegar rápidamente, por causas no suficientemente conocidas
  - 1918: 3 ondas en el mismo año

cedió a la alerta pandémica, no fue en invierno, así ocurrió en las anteriores pandemias. Será a partir de la segunda o tercera onda pandémica cuando el virus se vuelva claramente estacional y origine casos en el otoño/invierno.

El nuevo virus H1N1 representa un subtipo particular en la historia moderna de la gripe (Tabla II). Descubierta en el cerdo tres años antes de que se aislara en huéspedes humanos, fue responsable de la mayor pandemia conocida de gripe 15 años antes de que se demostrara la etiología vírica de las pandemias de gripe. A partir de entonces ha sido responsable de una alerta zoonótico-pandémica en 1976 (A/Mayo Clinic/1/76) y de la reaparición en 1977 (A/USSR/90/77) en una forma de virus menos patogénica que las variantes menores del subtipo H3 de la gripe Hong Kong de 1968.

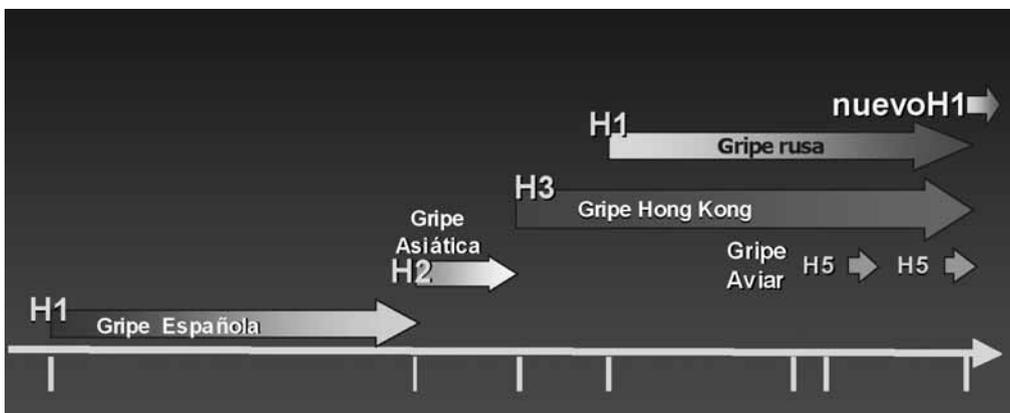


Figura 1. Linajes pandémicos de gripe en el siglo XX y XXI (duración entre 12 y 40 años).

TABLA II. H1N1, UN SUBTIPO PECULIAR DEL VIRUS DE LA GRIPE A.

- 
- Gravedad máxima en 1918 linaje aviar → normalización en años posteriores hasta 1957
  - Desaparición posterior con la aparición de la gripe asiática (H2N2)
  - 1976 episodio de Fort Dix linaje porcino, desaparición posterior
  - Reemergencia linaje humano en la Unión Soviética A/USSR/90/77 y coexistencia en la actualidad
    - Epidemias alejadas entre sí
    - Menor gravedad clínica que el H3
    - Epidemia de resistencia a oseltamivir en 2007-08
  - Posibilidad de reordenamiento
    - Reordenamiento entre cepas porcinas (H1N2)
    - Reordenamiento entre cepas humanas (H1N2)
- 

## MEDIDAS PROFILÁCTICAS

Tres son los pilares fundamentales sobre los que descansan las acciones preventivas de los planes pandémicos de gripe. La *vigilancia virológica y epidemiológica*, las *medidas terapéuticas* y las *acciones sociales* que limitan o impiden la transmisión de persona a persona. Empezando por estas últimas, están las que los medios de comunicación difundieron desde los primeros momentos. Las mascarillas que evitan que el virus pase de los infectados a los sanos, el lavado frecuente de manos, que reduce el contagio a partir de objetos o superficies recientemente contaminadas. El aislamiento de pacientes, el cierre de colegios y la restricción de actividades multitudinarias que facilitan el contagio son otras de las medidas que claramente intentan dificultar el contacto interpersonal que puede facilitar la transmisión del virus de las personas que están incubando la infección a otras sanas. Una de las medidas que no se llegó a implementar fue la limitación del transporte aéreo internacional. Esta medida sanitaria no se ha recomendado en la situación actual por la OMS, aunque algunos países la implementaron por su cuenta al inicio sin resultado aparente. Es muy difícil que una medida así diera resultados ya que puede ser superada fácilmente si los pasajeros afectados utilizan trayectos alternativos por otros países intermedios, produciendo una falsa sensación de seguridad al país que la adopta. Por ello es mejor incrementar la *vigilancia virológica y epidemiológica*, primero de los pilares mencionados en este artículo. Afortunadamente y tras el episodio de la gripe aviar, que no se debe olvidar, la OMS ha realizado considerables esfuerzos para que una red mundial de laboratorios realice una vigilancia sostenida y constante sobre la gripe. La última reunión mundial fue en

diciembre de 2008 en Barcelona, nadie podía imaginar entonces que se estaba tan cerca de los acontecimientos presentes, pero la imprevisibilidad es una de las características de la gripe y así ha sucedido. Por ello hay que seguir preparándose para cualquier cambio en la actual situación que obligará a modificar las medidas adoptadas. La vigilancia será un elemento muy importante en las próximas semanas y meses y deberá confirmar los nuevos casos que aparezcan en cada país y la progresión de la pandemia en una segunda onda pandémica invernal. Los gobiernos y administraciones han dotado partidas especiales para hacer que dicha vigilancia basada en su diagnóstico específico sea eficaz y sobre todo precisa. En el mundo existen más de un centenar de laboratorios, unos más modestos que otros, que realizan esa vigilancia con una misión última fundamental: poder seleccionar entre todos los virus que se aíslan los más adecuados para fabricar la vacuna del invierno 2010-11 que deberá incluir el subtipo nuevo H1 solo o combinado con el tipo B y quizás el subtipo H3.

## VACUNA ANTIGRIPIAL

La vacuna es el punto en el que descansará nuestra capacidad de respuesta ante la pandemia. El público debe conocer que obtener la vacuna de gripe de cada año es algo que tarda entre seis y siete meses en producirse. En el caso de un nuevo virus ese tiempo puede acortarse, pero cumplirá con los requisitos de seguridad adecuados. Fundamentalmente ha dependido de las características del nuevo virus (capacidad de crecer, inmunogenicidad, etc.) y también del esfuerzo coordinado de la industria que fabrica vacunas y habrá que distribuirla por todo el mundo y determinarse las prioridades de población a vacunar en los primeros momentos. Aunque parece que entre las personas nacidas antes de 1957 pueden existir proporciones variables de individuos con anticuerpos que reaccionan de forma cruzada frente al nuevo subtipo, y que en algunos de ellos la vacuna de gripe estacional logró incrementar algo los anticuerpos preexistentes, si existiera suficiente cantidad de vacuna debería considerarse su vacunación.

Al menos dos grandes compañías han aprobado vacunas frente al nuevo virus pandémico H1N1. Unas están obtenidas a partir del cultivo en embrión, pollo y otras en substrato celular; algunas van a reducir la dosis a 7,5 mcgr debido a su formulación con *adyuvantes del tipo MF59 o AsO*. La forma de fabricación es la habitual para las estacionales y algunos fabricantes se han beneficiado de los protocolos existentes para la elaboración de vacunas H5N1. Recientes

publicaciones demuestran un elevado porcentaje de protección tras la primera dosis de vacuna adyuvada con MF59 que aseguraría una mayor eficacia y disponibilidad de dosis de vacuna a administrar. Por otra parte, la vacuna estacional se inició antes para facilitar la operatividad con la pandémica, se debe recordar que además del subtipo H1 existen el subtipo H3 y dos linajes de virus de la gripe B (Yamagata y Victoria). Estos últimos justifican por sí solos la vacunación estacional previa ya que todos los años circulan en mayor o menor medida virus del tipo B. La OMS ya les ha formulado como candidatos junto con el nuevo virus A/California/7/2009 para la preparación de las vacunas estacionales para los países del hemisferio Sur que acaban de pasar la onda pandémica. Los médicos que imprudentemente han desaconsejado la vacunación estacional deberían reflexionar sobre el riesgo al que exponen a las poblaciones diana habituales para la vacuna estacional. La gripe ha sido siempre un examen de reválida biológica para numerosos individuos; algunos de ellos aparentemente sanos, a los que la medicina moderna ofrece desde hace tiempo la recomendación de la vacunación para que pasen dicho examen con benevolencia clínica.

## FÁRMACOS ANTIVIRALES

Hace varios años, y de acuerdo con los planes pandémicos establecidos por las distintas administraciones y gobiernos, se adquirieron fármacos antivirales específicos para tratar los casos de gripe, que puedan producirse en una situación como ésta. Los inhibidores de la neuroaminidasa del virus son activos frente a tipos A y B. Frente al nvH1N1 sólo se han comunicado 12 casos de resistencias entre millones de tratamientos administrados. Ahora toca utilizarlos, primero en los casos diagnosticados o sospechosos graves y luego entre los contactos más estrechos de dichos enfermos que tengan un riesgo especial de complicaciones. En este último supuesto, lo que se pretende es evitar casos secundarios graves a partir del enfermo. Por tanto, dichos fármacos no pueden ser tomados al albur o por criterio personal y deben ser prescritos y aconsejados por los médicos y sanitarios. Los CDC americanos han ampliado su uso terapéutico a menores de 1 año con guías y dosis clínicas precisas.

## ¿ALERTA O ALARMA?

Aunque se hagan las cosas bien nadie puede evitar una pandemia de gripe; por ello, la OMS denominó a las fases

como alertas. A menudo se han confundido las alertas con la alarma. En numerosas patologías clínicas se trabaja con distintos grados de alerta; condición que se estudia en las Facultades de Medicina. Se alerta a los pacientes sobre su tensión arterial, su glucemia o su ácido úrico y muchísimas más situaciones médicas: la mayoría de las veces esas alertas dan lugar a acciones correctoras que disminuyen o minimizan el problema diagnosticado. El problema diagnosticado ahora requiere mantener la cabeza fría y adoptar las decisiones en línea con los guiones previamente establecidos y modificarlos de acuerdo con la aparición de escenarios distintos en el futuro.

Algunos de dichos interrogantes están siendo planteados estos días entre los expertos de gripe y salud pública. Los países del hemisferio están saliendo de su epidemia invernal de gripe producida casi exclusivamente por el nuevo virus. Hasta ahora el virus puede considerarse moderadamente virulento. La gripe de todos los años es responsable en el mundo de 100.000-150.000 muertes y en España cada año fallecen por gripe entre 1.500 y 3.500 personas, concentradas durante las 8-10 semanas aproximadamente que dura la epidemia de gripe anual. La gravedad de los casos clínicos ha sido similar a otras epidemias estacionales con peculiaridades sobre la rúbrica de mortalidad, cifrada entre el 0,2-0,3% aunque en ciertas poblaciones indígenas o minorías desfavorecidas pueda ser mayor. Así mismo, en un 40% de los fallecimientos no aparece una causa de comorbilidad o de riesgo aumentado; este fenómeno es característico de las primeras ondas de un virus pandémico. La circulación del nuevo virus gripal A H1N1 de origen porcino va a obligar a incrementar el diagnóstico etiológico de virus de la gripe en enfermos que aparezcan con objeto de distinguir si la clínica de gripe está producida por los virus antiguos o por el nuevo. En la experiencia del Centro de Gripe de Valladolid y del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico hasta ahora al menos un 20% de los diagnósticos víricos efectuados se deben a otros virus respiratorios y ello es muy importante en el caso de infecciones graves y prevalentes en edades pediátricas, como las infecciones por VRS o rinovirus. También constituye una ocasión para investigar las causas básicas de la patología producida.

Una pandemia de gripe no significa que el virus sea más patógeno o virulento, básicamente supone que habrá más personas infectadas y en muchos países de forma simultánea. Ello trae consigo más enfermos, algunos graves, y entre éstos se producirán los fallecimientos. Por eso es importante que, al lado de las medidas terapéuticas específicas (vacunas y antivirales), la sociedad se prepare y confíe en el sistema sanitario, que deberá adaptarse para atender mayor

número de urgencias y de ingresos, sin descuidar la atención de pacientes con otras enfermedades. Para ello se establecieron las fases de alerta, se redactaron planes, y se han modificado procedimientos y protocolos sanitarios. Tampoco sabemos qué sucederá si el virus H1N1 humano de origen porcino puede intercambiar genes con los virus circulantes en humanos y animales; y esto es especialmente crítico con la situación del H5N1 aviar en Asia, que no se debe olvidar (Tabla III). El mundo no es igual que hace 40 ó 50 años, cuando tuvieron lugar las últimas pandemias de *Gripe asiática* en el 57-58 o la *gripe Hong Kong* en el 68-69. Las sociedades modernas son más complejas y para algunos más frágiles, pero afrontan los problemas de manera más sensata, solidaria y eficaz. Debemos trabajar para que siga siendo así.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global alert and 1. response: Pandemic (H1N1) 2009. Geneva: WHO, 2009. (Visitado Septiembre 10, 2009, en <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>.)
2. Ortiz de Lejarazu R, Castrodeza J. Gripe. En: Medicina Interna de Farreras/Rozman. 16ª edición. Madrid: Elsevier; 2007.
3. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Castrodeza J, Vega T, Mateo S. Claves de la Epidemiología y Ecología de los virus Gripales. En: Fernández Muñoz, coordinador. Plan de Formación en Gripe avalado por la Sociedad Española de Virología. ISBN(obra completa): 84-8475-127-8, ISBN(tomo VI): 84-8473-175-8. Madrid: Ergon; 2003.
4. Novel swine-origine influenza A (H1N1) virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origine A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 10.1056/NEJMoa0903810
5. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009; 10.1056/NEJMoa0903812.
6. Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from sentinel data. *Nature* 2008; 452: 750-754.
7. McFee et al. Avian influenza: the next pandemic? *Dis Mon.* 2007; 53: 348-87.
8. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) viruses circulating in humans.
9. Rodríguez A, Ortiz de Lejarazu R. "Anticuerpos frente a la gripe porcina y humana en la población de Valladolid". *Med Clí (Barc)* 1977; 68: 16-18.
10. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442: 448-452.
11. Bermejo-Martin JF, Tenorio-Abreu A, Vega T, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Prepandemic influenza vaccines. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 206-207.
12. WHO. Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1); Geneva, 18 May 2009; Information Note/2009/2/20 May 2009.
13. Clark TW, et al Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine—Preliminary Report. *N Engl J Med* 2009; 10.1056/NEJMoa0907650.

**TABLA III.** ¿QUÉ PUEDE SUCEDER CON EL NUEVO VIRUS DE LA GRIPE A H1N1?

- 
- ¿Que coexista con los actuales virus A estacionales? (no parece probable)
    - Reordenamiento
    - Adquisición de resistencia en un solo salto
    - Complejidad en las vacunas venideras
  - ¿Que sustituya a los virus estacionales actuales? (parece estar ocurriendo)
    - A todos los virus A humanos
    - Sólo al subtipo H1N1
  - ¿Que se reordene con H5N1 u otros virus animales? (evento a vigilar)
    - De 1957 a 1968 hubo 2 reordenamientos
  - Necesidad de vigilancia virológica y epidemiológica
    - Ejemplo: caso de gripe porcina linaje eurasiático en Aragón (2008; Dr. Omeñaca)
-