



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: VIRUS DE LA GRIPE: VARIACIÓN
GENÉTICA Y PATOGÉNESIS

Autor: Seila Gilarranz Luengo

Tutor: M^a Rosa Cenamor

Jerez Convocatoria: Junio

RESUMEN:

La gripe es un problema de salud que afecta a gran parte de la población cada año como consecuencia de su baja dosis infectiva y la facilidad de transmisión de persona a persona, de modo que también supone costes económicos y sociales. La mayor preocupación no son las epidemias anuales, sino la aparición de cepas pandémicas a consecuencia de la naturaleza que posee el virus de la influenza de sufrir modificaciones genéticas, son 5 las pandemias registradas, las cuales tuvieron efectos devastadores, y por ello la OMS inició un programa de vigilancia global de este virus. Dichas modificaciones implican también ineficacia de las vacunas y la aparición de cepas resistentes a los antivíricos disponibles, siendo necesaria la búsqueda de una vacuna universal, así como, de nuevos antivíricos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda de vías respiratorias cuyo agente etiológico es el virus de la gripe, *Influenza virus*. No debemos confundir la gripe con un resfriado, puesto que aunque ambas son enfermedades que afectan al tracto respiratorio, los virus causantes son diferentes, fundamentalmente el resfriado está producido por *Rhinovirus* y *Coronavirus*. Por lo general es más grave la gripe, un resfriado no suele provocar grandes complicaciones a diferencia de las que pueden derivar una infección por el virus de la influenza.

Entre las características más importantes de *Influenza virus* está su facilidad para transmitirse de una persona a otra y su baja dosis infectiva, así como su capacidad de sufrir variaciones genéticas, lo que conlleva a la aparición de nuevos virus responsables de las epidemias anuales y la posibilidad de extenderse como pandemia. Dicha capacidad de variación implica que aunque existan vacunas antigripales con alta efectividad y seguridad para controlar la gripe, la vacuna debe actualizarse cada nueva temporada y administrarse anualmente. Generalmente se presenta en invierno y de una forma epidémica, es decir, todos los años hay una temporada en la que puede producirse una gran actividad y circulación de dicho virus. Se trata de un importante problema de salud, no solo por la mortalidad que puede provocar, sino también por las complicaciones que puede ocasionar y los costes económicos y sociales que origina (1). La proporción de la población afectada durante las epidemias anuales se sitúa entre el 5 y 15%, lo que se traduce en 3-5 millones de casos graves y 250.000-500.000 muertes cada año (2) (3).

Además de las epidemias anuales, dada la variabilidad genética de algunos *Influenzavirus* hay constancia de que se han producido, al menos, cinco grandes pandemias:

Nombre de la pandemia	Fecha	Muertes
Gripe rusa	1889-1890	¿1 millón?
Gripe española	1918-1919	20 a 40 millones
Gripe asiática	1957-1958	1 a 1'5 millones
Gripe de Hong-Kong	1968-1969	0'75 a 1 millones
A (H1N1)	2009-2010	19.000

Tabla 1: Pandemias registradas

Pero.. ¿qué es lo que diferencia una epidemia de una pandemia de gripe? Básicamente la frecuencia de aparición y la inmunidad de la población. En el caso de las epidemias, como ya se ha mencionado, ocurren anualmente y existe inmunidad previa en parte de la población por exposiciones anteriores, la vacuna se renueva anualmente según las recomendaciones de la OMS, y hay disponibilidad de antivirales para la población que lo requiera. Las pandemias ocurren con poca frecuencia, pero tienen efectos devastadores, la mayoría de la población carece de inmunidad frente a la cepa del virus causante, y según las dimensiones de la pandemia puede no haber antivirales suficientes para abastecer a la población afectada (4).

A día de hoy sigue habiendo regiones del mundo donde se desconocen los datos epidemiológicos y el impacto producido por este virus, esto es debido a que carecen de vigilancia virológica. A través de la "vigilancia global del virus de la gripe", iniciada por la OMS, se consigue la información acerca de la actividad viral, los cambios antigénicos que sufren las cepas circulantes, la emergencia de cepas nuevas que cruzan la barrera de las especies y representan un potencial pandémico si adquieren la habilidad de mantener la transmisión sostenida entre los humanos. Esta vigilancia epidemiológica hace posible la producción de vacunas cada año frente a las cepas circulantes que han sufrido cambios en sus determinantes antigénicos (5).

OBJETIVOS:

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión acerca del virus de la gripe haciendo especial hincapié en el desarrollo de la enfermedad que produce; así como sus

complicaciones, y en la variabilidad genética del mismo, que tantos problemas genera en la búsqueda de un tratamiento y profilaxis efectivos, y en la posibilidad de aparición de cepas potencialmente pandémicas.

METODOLOGÍA:

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando artículos y revistas científicas de consulta on-line buscando a través Google académico y a través de bases de datos PubMed y BUCea. Así como, informes de organismos oficiales: OMS, CDC, Ministerio de Sanidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

1. Clasificación taxonómica y características del virus

El virus de la gripe pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*,. Se caracteriza por tener envoltura lipídica y genoma segmentado de RNA de cadena sencilla y polaridad negativa. (6) Dentro de ella se incluyen los géneros *Influenzavirus* A, B, C y D (7), cuyas diferencias radican principalmente en los antígenos NP, M1 y M2 (8, 9, 10).

Los más importantes son los géneros *Influenzavirus* A e *Influenzavirus* B, ya que son los que principalmente afectan al hombre y además son susceptibles de sufrir modificaciones genéticas que pueden llegar a generar cepas epidémicas e incluso en el caso del influenza virus A cepas potencialmente pandémicas. El virus tipo A es capaz de transmitirse al hombre a partir de animales (su principal reservorio son las aves acuáticas) mientras que el tipo B se considera una antroposis, además provoca una enfermedad gripal en focos epidémicos, nunca han provocado una pandemia. El género *Influenzavirus* C, al igual que el anterior solo afecta al hombre y al tratarse de virus antigénicamente estables, carecen de potencial para desarrollar epidemias, además sólo provoca infecciones sin síntomas o cuadros clínicos poco trascendentes y en casos aislados. Los virus de influenza D afectan principalmente al ganado y no se cree que puedan causar infecciones o enfermedades en los seres humanos (7).

2. Estructura de la partícula vírica:

Las partículas del virus de la gripe son pleomórficas, pueden adquirir diferentes formas, de filamentosa a esférica, con intermedios ovoides o baciliforme (11). Los viriones miden de 80 a 120 nm de diámetro, aunque los filamentosos, que son los más comunes en la práctica

clínica pueden llegar a 300 nm de longitud. Básicamente la estructura es la siguiente: una envoltura lipídica, de la cual sobresalen las glicoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), y en menor cantidad la proteína M2 (6, 12, 13, 14). Debajo de la envoltura lipídica se encuentran la proteína de la matriz M1 y la nucleocápsida de simetría helicoidal (15) (Fig.1).

En el caso del Influenzavirus de tipo C existe un único tipo de espículas denominadas HE (Hemaglutinina-Esterasa).

La envoltura lipídica deriva de la membrana plasmática de las células infectadas. Las proteínas HA y NA están glicosiladas con modificaciones del tipo N-glicosídico y forman espículas radiales de 10-14 nm en la superficie del virión con una proporción aproximada de cuatro HA por cada NA (12, 13, 14).

La proteína HA es la mayoritaria de la envoltura del virus. Forma un homotrímero tubular con un extremo globular (6), sus funciones más importantes son el reconocimiento del receptor en la célula diana y la fusión de la envoltura viral con la membrana celular para permitir la entrada del virus (6, 11, 12) . La hemaglutinina actúa como lectina que reconoce diferentes tipos de ácido siálico unido a galactosa mediante un enlace α 2-6. Estas estructuras son muy abundantes tanto en las mucosas como en las células de las vías respiratorias humanas. En el caso de influenza virus A, que infecta animales como las aves, el receptor es el ácido siálico unido mediante un enlace α 2-3. Esta HA para que ejerza su acción, requiere ser activada por proteasas de la célula del huésped, en el caso del ser humano, concretamente una serin proteasa. Tras la proteólisis se forman dos subunidades que quedan unidas por un puente disulfuro, el carboxilo terminal o HA1 (que sigue siendo capaz de reconocer al ácido siálico), y el extremo amino terminal o HA2 (que media la fusión de la envoltura vírica a la membrana del fagolisosoma) (10).

La neuraminidasa es una proteína integral de membrana, su función principal es escindir los ácidos siálicos de la superficie de la célula huésped y permitir de esta forma la liberación de virus recién formados en la célula huésped. Es decir, ambas proteínas comparten el mismo sitio de unión en la célula (el ácido siálico) pero con funciones opuestas: la HA se une a los restos de ácido siálico, mientras que la NA los corta para prevenir el reconocimiento de la HA durante la salida del virus. Además, la neuraminidasa fluidifica el mucus lo cual facilita la diseminación del virus (11).

Es importante destacar que los Influenzavirus A se dividen en subtipos en base a sus antígenos de superficie, conociéndose hasta el momento 18 subtipos de hemaglutinina (H1, H2, ..., H18) y 11 subtipos de neuraminidasa (N1, N2, ..., N11) (16).

La proteína M1 es la proteína más abundante del virión, está formada por dos dominios globulares, unidos a través de una región sensible a proteasas. Esta proteína se localiza bajo la envoltura lipídica, de modo que puede interactuar con los extremos de HA y NA y con las nucleocápsidas, formando un puente entre los componentes internos del virus y los de la envoltura (17).

La proteína M2 es tetramérica e integral de la envoltura, concretamente forma un canal iónico y es la que se presenta con menor abundancia, aproximadamente 16-20 moléculas por cada virión (5). La principal función de la proteína M2 es la de actuar como canal iónico, de modo que permite el paso de protones desde el endosoma ya acidificado hasta el interior del virus para disociar el complejo de las NP-RNA de la proteína M1 y así completar el desensamblaje y permitir la multiplicación viral (18).

El centro del virión está ocupado por la nucleocápsida, conformada tanto por el genoma viral (RNA de polaridad negativa) como por las proteínas de la nucleocápsida (NP) y por otras tres proteínas que conforman la polimerasa encargada de copiar el material genético viral (PA, PB1 y PB2) (10, 19).

Estructuralmente, los virus de la gripe A y B poseen ocho segmentos de RNA, mientras que el virus de la gripe C contiene siete segmentos de ARN (16). Al tratarse de RNA de polaridad negativa no pueden ser utilizados como mRNAs, su transcripción debe ser mediada por el complejo RNA polimerasa dependiente de RNA viral (RpdR). De igual modo, la replicación es catalizada por dicha RNA polimerasa dependiente de RNA viral (10).

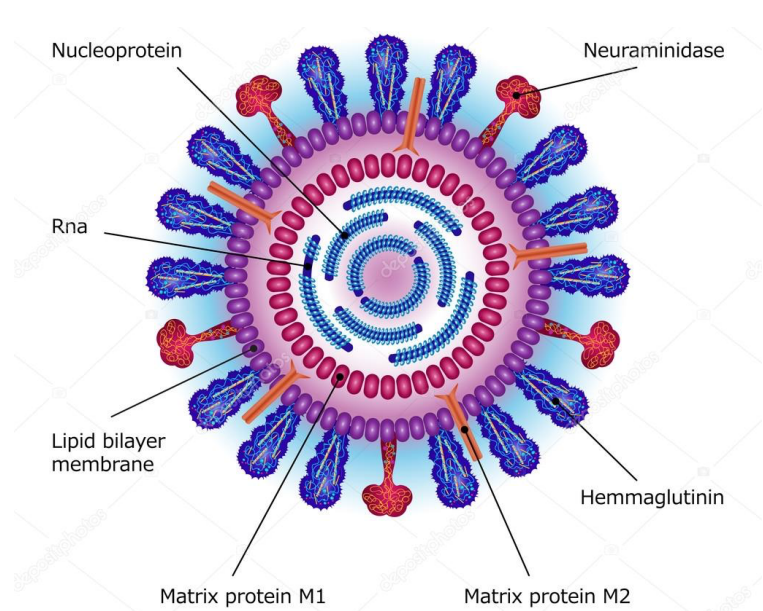


Figura 1: Estructura de la partícula vírica

3. Ciclo de multiplicación:

En el ciclo podemos diferenciar varias etapas:

1. Unión del virus a la superficie celular, mediante la hemaglutinina, que como ya se ha dicho reconoce el ácido siálico de las células diana (Fig. 2: 1)
2. Entrada del virus por endocitosis mediada por receptor en vesículas de clatrina. (Fig. 2: 2)
3. Se produce la fusión del endosoma con el lisosoma, lo que permite la acidificación del interior y la formación de endolisosomas. El pH interno del virión disminuye por el bombeo de protones a través de la proteína M2, lo que desencadena la disociación de las nucleocápsidas y la proteína M1 (6). Además, este proceso de acidificación provoca un cambio conformacional de la HA2 que expone las regiones hidrofóbicas de la proteína, fusionando la envoltura vírica con la membrana del endolisosoma desencadenándose la salida al citoplasma de las nucleocápsidas. (Fig. 2: 3)
4. Las nucleocápsidas se translocan al núcleo a través de los poros nucleares debido a que proteínas virales unidas a ellas posee señales de localización para ello (17). Una vez en el núcleo, los segmentos de RNA de polaridad negativa son copiados por la polimerasa dependiente de RNA viral, obteniéndose mRNA, que es exportado al citoplasma y reconocidos por la maquinaria traduccional celular para la síntesis de las proteínas víricas correspondientes (Fig. 2: 4 y 5, 9 y 10) (10). Por otro lado, se lleva a cabo la replicación del genoma vírico mediante la síntesis de RNA complementario (RNAc) que sirve como molde para la síntesis de nuevas moléculas de RNAv (Fig. 2: 7 y 8) (19).
5. Las proteínas que forman parte de la nucleocápsida (PB1, PB2, PA y NP) y la proteína M1 son transportadas al núcleo mientras que las proteínas M2 y las de la envoltura son secretadas hacia el lugar de ensamblaje en la membrana celular quedando expuestas en la superficie de la célula infectada (Fig. 2: 6 y 12). La HA y la NA sufren modificaciones postraduccionales en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, donde se les adicionan carbohidratos que contribuyen en la funcionalidad de ambas proteínas (18).
6. Los RNAv se asocian a las NP recién sintetizadas, a la proteína M1 de matriz y al complejo de la polimerasa, que han migrado al núcleo. Las nucleocápsidas así formadas se exportan al citoplasma gracias a la proteína NEP viral (21) (Fig. 2: 11)
7. Una vez en el citoplasma estos complejos son transportados hasta la membrana plasmática por filamentos de actina, se dirigen a regiones ricas en colesterol, donde también confluyen las proteínas HA, NA y M2. La proteína M1 es la que media el ensamblaje de las nucleocápsidas con las proteínas M2 y las de la envoltura. En este proceso los viriones

son recubiertos por una envoltura lipoproteica que deriva de la membrana plasmática celular de la célula infectada, siendo M1 quien provoca la curvatura de dicha membrana para recubrir los viriones. (Fig. 2: 12)

8. Salida de las nuevas partículas virales por gemación. Para que la partícula viral sea liberada de la superficie celular, debe actuar la neuraminidasa que gracias a su actividad de sialidasa, rompe la unión entre la HA y el ácido siálico, evitando la formación de agregados. Finalmente, la célula infectada muere por apoptosis (21) (Fig. 2: 13).

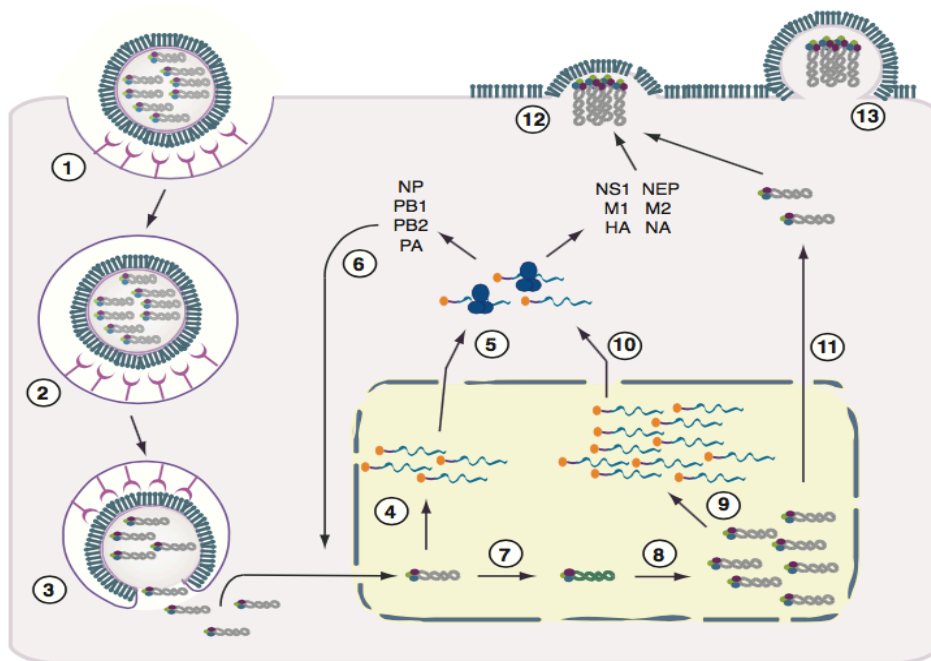


Figura 2: Ciclo de multiplicación

4. Manifestaciones clínicas de la gripe:

Una vez se produzca el contagio por el virus, el período de incubación es de 1 a 4 días. Los adultos pueden transmitir el virus un día antes de que se inicien los síntomas hasta aproximadamente 3-5 días después y los niños hasta 10 días o más, mientras que los inmunosuprimidos pueden excretar los virus por períodos más prolongados. Parece ser que en las personas infectadas asintomáticas la transmisibilidad es mucho menor. El trastorno afecta a las vías respiratorias altas, bajas o ambas, se caracteriza por el inicio agudo de síntomas y signos respiratorios que incluyen: fiebre, tos seca, rinitis, cefalea, odinofagia, ardor faríngeo, mialgias, artralgias, y ataque importante al estado general (19). Los síntomas de vías respiratorias suelen tornarse más intensos conforme desaparecen las manifestaciones de orden general. Muchos pacientes señalan faringitis o tos persistente que puede durar una semana o

más y que suele acompañarse de molestias retroesternales. También se producen otros síntomas menos comunes como son: fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. La duración de la enfermedad sin complicaciones habitualmente es de una semana, aunque la tos y debilidad pueden persistir por más de 14 días. En el examen físico se puede encontrar, fiebre, taquicardia, inyección conjuntival e hiperemia faríngea (16, 20).

Es muy común utilizar indistintamente los términos gripe y resfriado común, no obstante, además de diferenciarse en el agente etiológico, como ya se ha mencionado anteriormente, se diferencian en la sintomatología. En el resfriado común la fiebre es inferior a 38'5 °C y aparece de forma gradual, la tos es escasa, con frecuencia se producen estornudos, rinorrea e irritación ocular, y la fatiga, cefaleas y mialgias son notablemente más leves. En el caso de la gripe la fiebre es de 39-40°C y el inicio es abrupto, se produce tos seca y la aparición de estornudos, rinorrea e irritación ocular es poco frecuente.

5. Complicaciones de la gripe:

Hay grupos de población con factores de riesgo para desarrollar complicaciones:

- Niño menores de 5 años, y en particular menos de dos años.
- Adultos mayores de 65 años.
- Pacientes con enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, hematológicas (incluyendo anemia de células falciformes), neuromusculares, y trastornos metabólicos (incluyendo diabetes mellitus).
- Inmunosupresión (primaria o secundaria, por citotóxicos e infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).
- Embarazadas.
- Menores de 19 años de edad con ingesta de salicilatos en forma prolongada.

La principal complicación es la neumonía, ya sea primaria o bacteriana secundaria, siendo la primaria la menos frecuente pero la más grave. En la neumonía primaria por influenza se produce fiebre persistente, disnea y cianosis, puede producirse esputo sanguinolento, y en los casos más avanzados puede darse un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La neumonía bacteriana secundaria aparece una vez mejora el estado de salud del enfermo, a los 2-3 días, con un esputo purulento, las bacterias más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, que proliferan en la

nasofaringe y originan infección cuando se producen cambios en las defensas broncopulmonares. También puede producirse neumonías mixtas (virales y bacterianas): los individuos pueden percibir una progresión gradual del cuadro agudo o presentar mejoría transitoria, seguida de exacerbación clínica y, al final, la manifestación plena de los signos clínicos de la neumonía bacteriana. De modo general las personas con los dos tipos de neumonía tienen una afectación menos amplia de los pulmones en comparación con quienes manifiestan neumonía viral primaria y las infecciones bacterianas pueden mejorar con los antibacterianos apropiados.

Otras complicaciones pulmonares propias de la gripe incluyen empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbación de la bronquitis crónica y el asma. En niños, la infección por gripe asume a veces el cuadro clínico inicial de laringotraqueobronquitis. Con la gripe a veces se desarrolla sinusitis y otitis media (afectan de modo predominante a niños).

Asimismo se producen complicaciones extrapulmonares: miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria. Se han vinculado con la gripe diversas complicaciones del sistema nervioso central (SNC) como encefalitis y mielitis transversa. También hay descritos casos de síndrome de Guillain-Barré después de un episodio de gripe e incluso tras la vacuna de la gripe, y ha habido notificaciones del síndrome de choque tóxico por infección por *S. aureus* o estreptococos del grupo A después de infección aguda de gripe. El síndrome de Reye es una complicación grave en los niños que está ligada a la gripe B, y en menor grado a gripe A, así como a virus de varicela zóster y otras infecciones virales (16, 19, 20).

6. Influenza en otras especies:

Influenza en aves: el reservorio principal del virus de la influenza A son las aves acuáticas, como los patos, gansos, cisnes y gaviotas, aunque también se aísla de aves de corral como pavos, gallinas, codornices, faisanes, gansos y patos domésticos. Las aves excretan los virus en las heces y contaminan las aguas en lagos y lagunas, convirtiéndolas en fuente de infección para otras aves migratorias (22). Todos los subtipos conocidos de los virus de la influenza A pueden causar infecciones en las aves, salvo los subtipos H17N10 y H18N11 que solo han sido encontrados en murciélagos. Las personas rara vez contraen el virus de la influenza aviar. Los subtipos de influenza aviar identificados con mayor frecuencia como causantes de infecciones en humanos son los virus H5, H7 y H9. Otros virus como el H10N8, H10N7 y H6N8 también han sido detectados en personas pero en menor medida (23, 24).

Influenza en cerdos: juegan un papel importante en la aparición de pandemias por virus de la gripe en humanos debido a que las células epiteliales de la tráquea de los cerdos contienen receptores para los virus aviáres y los virus humanos, permitiéndose la coinfección por cepas víricas procedentes de distintas especies de animales, de este modo el virus puede sufrir mutaciones y reorganizaciones génicas pudiendo llegar a generar nuevos virus que pueden causar pandemias (ver más abajo) (23).

7. Variabilidad genética:

Como ya se ha mencionado una de las características de este virus es su variabilidad genética, la cual determina la capacidad de evasión de la respuesta inmune adquirida en infecciones previas por este virus. Los cambios genéticos desencadenan la aparición de nuevas cepas de virus influenza capaces de originar diferencias en la tasa de infección anual e incluso producir brotes epidémicos. También en este aspecto radica la dificultad para encontrar una vacuna y un tratamiento eficaces y el riesgo de aparición de pandemias.

Es importante recordar que los virus influenza A pueden ser transmitidos al hombre desde los animales, siendo las aves acuáticas su principal reservorio, mientras que los virus influenza B y C sólo afectan al ser humano. Por otro lado, hay que tener en cuenta que los virus A se dividen en subtipos, como ya se ha comentado, conociéndose 18 subtipos de H y 11 subtipos de N y, de ellos, sólo los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 han originado epidemias en seres humanos. Los virus de los tipos B y C no se subdividen, en el caso de *Influenzavirus B* se habla de linajes y el género *Influenzavirus C*, como ya se ha mencionado, es más estable (16).

Los cambios genéticos que se generan en las cepas de virus influenza pueden ser de dos tipos: cambios menores generados por deriva antigénica o cambios mayores generados por un cambio antigénico (21).

Deriva antigénica: se produce por la elevada tasa de mutación generada por la polimerasa viral. Las mutaciones se pueden presentar como sustituciones de nucleótidos (transiciones o transversiones), inserciones o bien deleciones, y pueden producirse en cada uno de los segmentos genómicos del virus (10, 17). El problema radica en que la polimerasa no posee mecanismo de corrección de errores, lo que provoca que algunos genes tengan una elevada tasa de mutación, generando cambios en cada progenie viral producida durante la infección. Estos cambios pueden desencadenar una modificación de la estructura de las proteínas de la envoltura (HA y NA) y, por tanto, variación en la capacidad del sistema inmune del hospedador a la hora de reconocer el virus. Los anticuerpos producidos en una infección

previa no son capaces de reconocer al nuevo virus generado, seleccionándose de esta manera una nueva variante de cepa viral para la siguiente temporada gripal. La consecuencia de esas variaciones es que la vacuna antigripal debe ser modificada anualmente adaptándola a las cepas que se cree circularán en cada temporada. Estos cambios debidos a mutaciones pueden ocurrir tanto en los *Influenzavirus A* como *Influenzavirus B* (16).

Cambio antigénico: son cambios mayores, que sólo se generan en cepas de influenza A, en los que surgen cepas con tipos de proteínas de la envoltura (HA y NA) diferentes a las anteriores que pueden originar las pandemias de gripe, es un proceso menos frecuente. Sucede porque el Influenzavirus A puede tener diferentes tipos de HA y NA y porque fundamentalmente afecta a animales, siendo su principal reservorio las aves, y de éstos pasa al ser humano. De este modo, si dos o más cepas virales diferentes, normalmente procedentes de distintas especies de animales (ej.: aves y hombre), infectan simultáneamente la misma célula hospedadora (ej.: de cerdo) se puede generar una nueva cepa, por reordenamiento genético, con una nueva combinación de tipos de HA y/o de NA, ya que se pueden intercambiar segmentos completos de RNA al generarse las nuevas partículas víricas (21).

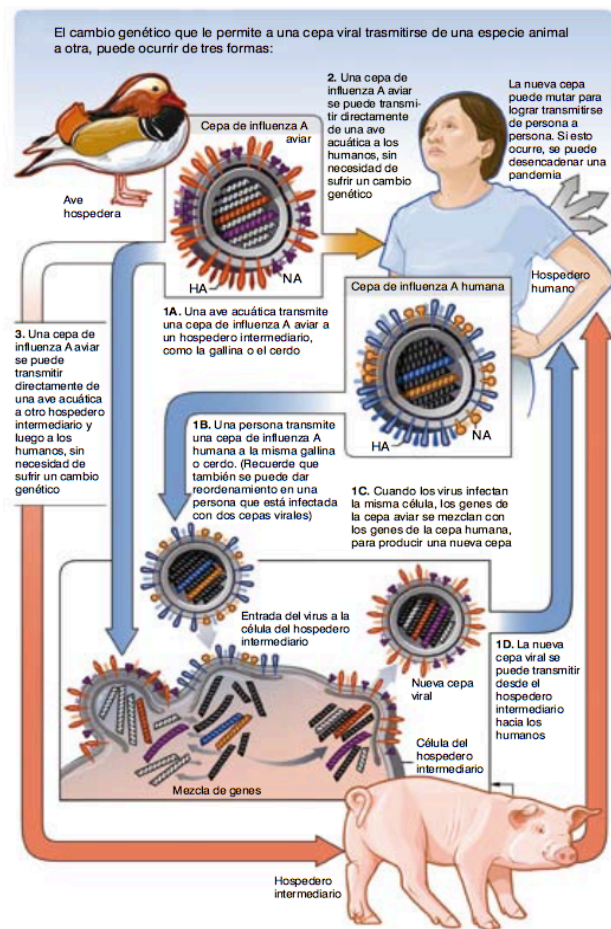


Figura 3: Cambio antigénico

Si bien se ha hecho hincapié en los cambios que afectan a las proteínas de la envoltura, hay que tener en cuenta que, tanto las mutaciones como el reordenamiento genético, pueden afectar a todo el genoma, no solo a los genes de HA y NA. Además, durante la coinfección puede existir recombinación entre secuencias homólogas de fragmentos procedentes de los dos virus que coinfectan. Por todo ello puede surgir nuevos virus mejor adaptados al hombre, más virulentos, transmitidos fácilmente de persona a persona, de forma que la falta de exposición previa a cepas similares hace que la mayoría de la población sea susceptible y pueda desencadenarse una pandemia.

Ya se ha mencionado que a lo largo de la historia se han sucedido varias pandemias. La gripe “rusa” de 1889 fue producida por un virus de influenza A del subtipo H2N2. El virus que produjo la pandemia de 1918 fue del subtipo H1N1 de origen aviar, que sufrió mutaciones específicas que le confirieron la capacidad de ser transmitido de humano a humano. La pandemia de 1957 fue causada por un virus H2N2, el cual sufrió reordenamiento con un virus aviar. La influenza de Hong Kong acaecida entre 1968 y 1969 fue causada por una cepa H3N2, derivada de una H2N2 por reordenamiento de los segmentos RNA con el gen de HA (22). La pandemia de 2009 fue causada por un subtipo H1N1, surgido a partir de un virus porcino que sufrió reordenamiento con cepas de gripe aviar y humana dando lugar a la aparición de una variante del subtipo H1N1 con capacidad infectiva en humanos.

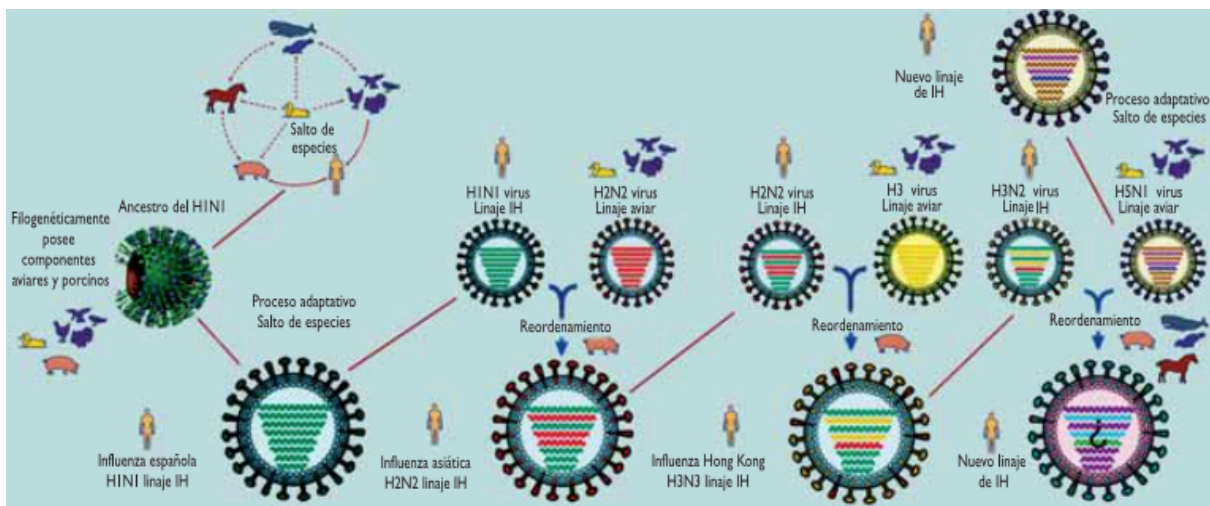


Figura 4: Origen de las pandemias

8. Nomenclatura del virus de la gripe

Las cepas de estos virus son designadas siguiendo una nomenclatura establecida: iniciando por el género al que pertenecen, seguido de la especie de la cual se ha aislado, omitida si es humana, lugar de aislamiento, número asignado al aislamiento, año del aislamiento y, en el caso del género *Influenzavirus A*, los subtipos de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) (16), por ejemplo gripe A/California/07/2009 (H1N1).

9. Vacunación:

Las opciones de tratamiento son limitadas, y además los virus, como consecuencia de la variabilidad genética ya mencionada, generan resistencia a los antivíricos disponibles, de modo que la profilaxis mediante vacunas constituye la primera opción para reducir la

morbimortalidad. Pero las mutaciones frecuentes y periódicas que experimenta el virus hacen que las vacunas queden obsoletas de un año a otro por lo que anualmente es necesario preparar una vacuna que contenga los antígenos de las cepas que han circulado en una temporada y que con mayores probabilidades circularán en la próxima temporada. Si la predicción epidemiológica coincide con la circulación real de cepas, los niveles de protección alcanzados por la vacuna son satisfactorios, pero si no ocurre así los reportes de fallo vacunal pueden ser elevados (25).

De forma general el proceso de elaboración de las vacunas dura 3-6 meses y se obtienen a partir de virus cultivados en huevos embrionados, posteriormente se lleva a cabo un proceso de purificación e inactivación para que pierdan su capacidad infectiva. Existen alternativas al crecimiento en huevo, los cultivos celulares son más rápidos y evitan mutaciones en las HA que adquieren algunos virus para adaptarse a crecer en huevo, estos cambios de adaptación a los huevos podrían ocasionar que el sistema inmunitario del organismo produzca anticuerpos menos eficaces para prevenir las enfermedades causadas por los virus de la influenza específicos en circulación (26).

Las vacunas contra influenza se pueden dividir en dos tipos: atenuadas e inactivadas. Las de virus atenuados cumplen las siguientes características: los virus son capaces de multiplicarse a 25°C, tienen capacidad restringida de crecer a 38-39° C y tienen replicación restringida en el tracto respiratorio inferior. La administración es vía nasal, se multiplican en el tracto respiratorio superior, inducen una buena respuesta inmunitaria secretora y carecen de posibilidad de difundir al resto del organismo. En cuanto a las vacunas inactivadas, las primeras desarrolladas fueron las de virus enteros compuestas por suspensiones purificadas de viriones completos inactivados. Después se desarrollaron otras con suspensiones purificadas de viriones fraccionados por la acción de detergentes, contienen la HA, la NA y parte de la nucleoproteína y proteína M. Posteriormente se obtuvieron las vacunas de subunidades o vacunas de antígenos superficiales. Son vacunas obtenidas por fraccionamiento y purificación diferencial zonal, que contienen solo los antígenos de superficie unidos por sus extremos lipófilos, son menos reactógenas que las anteriores (26).

Por último, mencionar que se usan adyuvantes para incrementar la respuesta inmune tras la vacunación. Las vacunas virosomales están elaboradas utilizando compuestos fosfolípidicos (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) para formar vesículas bilaminares en las que se disponen la HA y la NA del virus vacunal. Esta formulación permite tener vacunas que imitan la estructura y disposición de las de virus enteros sin el componente reactógeno de las

proteínas internas del virus, pero simulando viriones completos consiguiendo inmunogenicidad reforzada (26).

Actualmente en la mayoría de los países europeos con programas específicos de vacunación, incluida España, utilizan vacunas inactivadas ya sea virus enteros, fraccionados o vacunas de subunidades (26).

El desarrollo de las vacunas frente Influenza se lleva a cabo entre los años 30 y 40. La evolución de las vacunas vivas y muertas contra los virus Influenza fue un hecho cuando se aisló el virus por primera vez en el año 1933.

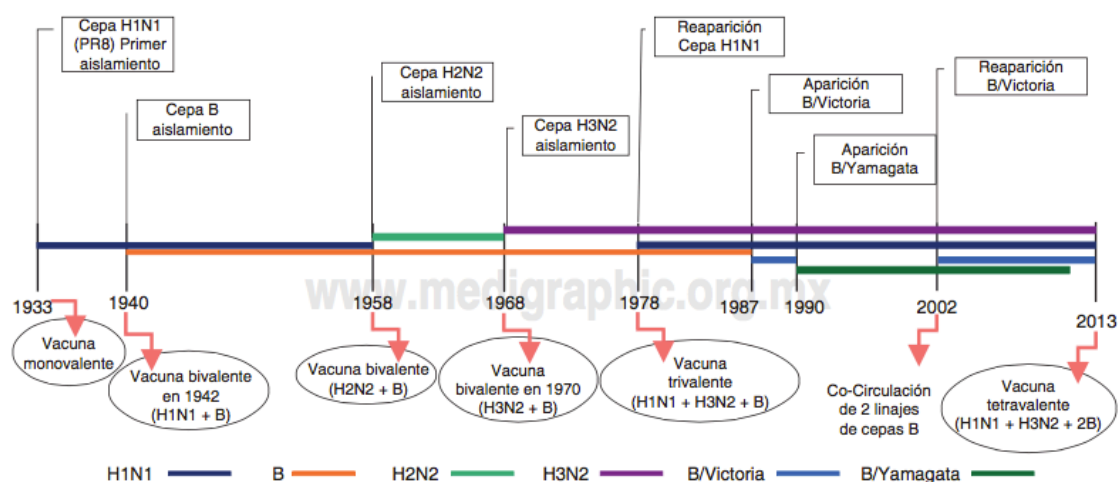


Figura 5: Aislamiento de cepas víricas y evolución de las vacunas antigripales

En 1942 se introducen las vacunas bivalentes inicialmente formadas por una cepa A H1N1 + una cepa B y posteriormente, con el aislamiento de cepas diferentes (H2N2, H3N2), varía la composición de estas vacunas. Desde 1977, los virus de Influenza A (H1N1), A (H3N2) y tipo B están circulando en todo el mundo de modo que se introducen las vacunas trivalentes. En los años 1987 y 1990 surgieron dos linajes de Influenzavirus B, Victoria y Yamagata respectivamente. Desde 2004 se encontró la dificultad para predecir la dominancia de uno de los 2 linajes existentes de virus B. El problema reside en que la inmunización frente a una cepa de uno de los 2 linajes no produce suficiente respuesta cruzada frente al otro y su deriva antigénica es distinta. Además, la prevalencia de estos 2 linajes varía anualmente, de una región geográfica a otra y hay años que circulan los 2 linajes en la misma estación gripal. Estos factores hacen que algunos años la cepa estacional B dominante no coincida con la incluida en la vacuna. Dicho fenómeno se conoce como discordancia antigénica y es el principal responsable de la disminución de eficacia de la vacuna. La inclusión en la vacuna

estacional de 2 cepas de gripe B, una de cada linaje, incrementa la protección, surgiendo entonces las vacunas tetravalentes (27, 28).

Las recomendaciones de la OMS para las vacunas en la temporada de la gripe del hemisferio norte son (3):

Temporada 2016-17: las vacunas trivalentes incluyan una cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, una cepa análoga a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y una cepa análoga a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria). En el caso de las vacunas tetravalentes, que contengan dos virus de influenza B, recomienda que contengan los tres virus anteriores y un virus tipo B / Phuket / 3073/2013 (linaje Yamagata)

Temporada 2017-2018: las vacunas trivalentes contengan un virus similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09; un virus similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y un virus tipo B/Brisbane/60/2008. Se recomienda que las vacunas tetravalentes contengan los tres virus anteriores y un virus tipo B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

10. Epidemiología:

En la temporada 2016-17 en España se observa una circulación mayoritaria de virus A (99%) con un predominio casi absoluto de A (H3N2). Se han notificado 50 brotes de gripe en diez CCAA, 42 en residencias geriátricas, seis en instituciones sanitarias y dos en otras instituciones. En 49 de estos brotes (98%) se ha identificado el virus A (100% de A (H3N2), y en uno el virus B. Desde el inicio de la temporada 2016-17 se han notificado 2.847 casos graves hospitalizados confirmados de gripe y 421 defunciones (29).

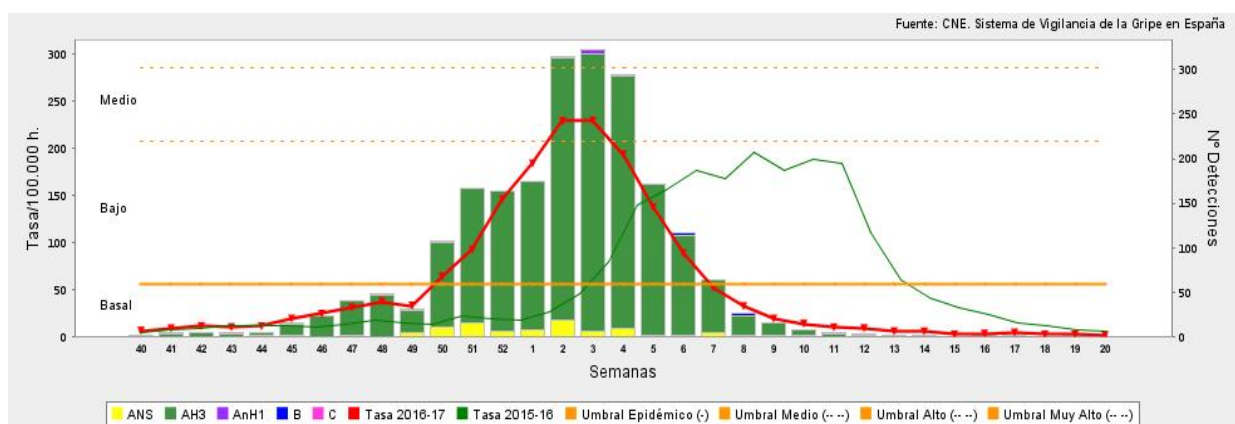


Figura 6: Tasa de incidencia semanal de gripe y detecciones virales en la temporada 2016-2017 en España

11. Tratamiento:

Una vez que el paciente ha contraído la enfermedad es necesario instaurar un tratamiento, básicamente se basa en el alivio de los síntomas y el malestar general, y además, es necesario tratar las complicaciones que puedan manifestarse. Existen también fármacos de acción antiviral aprobados para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de la gripe (30). En el tratamiento se utilizan dos grupos de antivirales: los inhibidores de la proteína M2 y los inhibidores de la neuraminidasa. Dentro de los inhibidores de M2, están la amantadina y la rimantadina que al bloquear el canal iónico evitan el paso de iones hidrógeno a la vesícula endocítica, previniendo la acidificación que es necesaria para que se lleve a cabo la disociación de la proteína M1 y la liberación del complejo ribonucleoproteico. El problema son sus efectos tóxicos, y su falta de eficacia frente a virus de influenza B y contra la mayor parte de los virus humanos H1N1, H3N2; también los virus aviares H5N1 y los porcinos H1N1, H3N2 y H1N2, al igual que el A/H1N1 de 2009, ya que han generado resistencia contra este tipo de antivirales.

Los inhibidores de la neuraminidasa son el zanamivir y el oseltamivir, ambos diseñados por ordenador como análogos del ácido siálico, debido a que la neuraminidasa tiene la función de cortar las uniones del ácido siálico y la hemaglutinina, y así se evita que los viriones puedan invadir nuevas células, previenen la digestión del ácido neuramínico del mucus y reducen la capacidad de los virus para colonizar el epitelio respiratorio. Estos los fármacos son poco tóxicos y el desarrollo de resistencia es lento (31). Dentro de esta familia también están el peramivir y laninamivir, pero actualmente no se comercializan en España.

Con el fin de evitar la aparición de resistencias se buscan antivirales cuya diana sean sitios altamente conservados como es el centro activo de enzimas.

Existen fármacos que han sido ensayados por su potencial antiviral, pero aún no están disponibles para su uso en la clínica.

- Fármacos activos ante componentes del virus: afectan a la unión o fusión viral, inhiben la polimerasa viral, la nucleoproteína o la proteína NS1 (32).
- Fármacos activos ante componentes del huésped: su relevancia radica en que modular la respuesta de la célula del huésped es una estrategia que minimiza el desarrollo de cepas resistentes, dado que estos no están sujetos a la variabilidad genética que tiene el virus. Por ello se buscan compuestos que actúen en los procesos de anclaje y fusión viral, en la endocitosis, transcripción, etc (32).

CONCLUSIONES:

1.- El virus de la gripe puede producir tanto epidemias como pandemias, siendo estas últimas las más preocupantes. La frecuencia de aparición de cepas pandémicas es baja pero imprevisible, pueden afectar a millones de personas, con las consiguientes complicaciones e incluso puede llegar a producir un gran número de muertes, esto es debido a la capacidad intrínseca del virus de sufrir modificaciones genéticas.

2.- Puesto que la vacuna es la opción idónea para reducir la morbimortalidad causada por la influenza, es una prioridad sanitaria buscar una vacuna universal que permita prevenir la infección utilizando las regiones peptídicas más conservadas de las proteínas HA y NA o proteínas codificadas por genes más estables que las utilizadas actualmente (HA y NA). Así por ejemplo, la porción externa de la proteína M2 posee secuencias altamente conservadas, por lo que es considerada como una región clave para el desarrollo de una vacuna universal contra los virus de la gripe.

3.- La variabilidad genética también afecta al desarrollo de resistencias frente a los antivirales disponibles, una alternativa es el uso de fármacos activos ante componentes del huésped, que presentan la ventaja de que al modular la respuesta de la célula del huésped se minimiza el desarrollo de cepas resistentes, dado que estos no presentan dicha variabilidad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Ciudadanos - Enfermedades y lesiones - Enfermedades Transmisibles - Gripe [Internet]. Msc.es. 2017. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm>
2. Reperant L, Moesker F, Osterhaus A. Influenza: from zoonosis to pandemic. ERJ Open Research. 2016;2(1):00013-2016.
3. OMS | Gripe [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/topics/influenza/es/>
4. ¿En qué se diferencia la influenza pandémica de la influenza estacional? | Influenza pandémica (influenza) | CDC [Internet]. Espanol.cdc.gov. 2017. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pandemic-resources/basics/about.html>
5. Mota Rojas X. El virus de la gripe: Patógeno emergente y reemergente [tesis doctoral en Internet]. Universidad de Salamanca; 2014.

6. Pérez Cidoncha M. Análisis de la interacción entre el virus de la gripe y la respuesta celular innata [tesis doctoral en Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2013.
7. Tipos de virus de la influenza | Influenza estacional | CDC [Internet]. Espanol.cdc.gov. 2017. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/viruses/types.htm>
8. Vega-Briceño L. Virus influenza en niños. Revista de neumología pediátrica. 2009;4(1):1-40.
9. Orraca Castillo O, González Valdés L, Casanova Moreno M, Guerra del Valle D, Sanabria Negrín J. Inmunopatología de la influenza A H1N1. Revista de ciencias médicas. 2010;10(1).
10. Salazar M., López O., León G., Ramírez J., Castro M. El origen de la variabilidad genética de los virus de la influenza. GacMédMéx, 2010; 146; (3): 199-206.
11. Badham M, Rossman J. Filamentous Influenza Viruses. Current Clinical Microbiology Reports. 2016;3(3):155-161.
12. Ortín J. Biología molecular del virus de la gripe. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/585/602>
13. Arranz Dávila R. Análisis estructural de la ribonucleoproteína nativa del virus de la gripe [tesis doctoral en Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2013.
14. Landeras Bueno S. Interacciones del virus de la gripe con la célula hospedadora: identificación de dianas celulares con potencial para la inhibición del virus [tesis doctoral en Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2014.
15. Nayak D, Balogun R, Yamada H, Zhou Z, Barman S. Influenza virus morphogenesis and budding. Virus Research. 2009;143(2):147-161.
16. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison, principios de medicina interna. 19th ed. Aravaca, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2016.
17. Salazar M, López O, González E., León G., Castro M. Variación genética y antigénica de los virus de influenza A. Un mundo, una salud El caso de la influenza. 1st ed. 1; 2011. p. 41-56.
18. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Tamames Gómez S. La gripe y las vacunas frente a la gripe: presente y futuro. Pediatría Atención Primaria. 2014;16(63):253-258.
19. Solórzano-Santos F, Miranda-Novales M. Influenza. Mediagraphic. 2009;66(5).
20. Mendoza J, Vielma S. Influenza: datos biológicos y epidemiológicos claves para una mejor comprensión de la actual pandemia. Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes. 2009;51(2):46-53.

21. Bulnes Ramos Á. Seguridad de la vacuna de la gripe en el receptor de trasplante de órgano sólido [tesis doctoral en Internet]. Universidad de Sevilla; 2016.
22. Osoreo Plenge F, Cabezas Sánchez C, Gómez Benavides J, Maguina Vargas C. Influenzas humana y aviar: amenaza de una pandemia humana. Acta méd. peruana. 2006;23 (1): 35-47.
23. Toro Montoya A, Aguirre Muñoz C. Influenza A. Medicina y Laboratorio. 2009;15:111-131.
24. Los virus de la influenza tipo A | Influenza aviar (gripe) [Internet]. Espanol.cdc.gov. 2017. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm>
25. Martínez R, Amín N, Aguilar A, Camacho F, Pérez EM. Influenza. Vacunas Clásicas y novedosas a las puertas de otra pandemia. Vaccimonitor. 2006;15:22-29.
26. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015;33(7):480-490.
27. Piñón Ramos A, Oropesa Fernández S, Aragonés López C, Galindo B, Acosta Herrera B, Hernández Espinosa B. Influenza y vacunación. Biomed. 2005;16:45-53.
28. Hernández M, Barahona G, González N, Palacio P. Influenza: ¿Por qué la necesidad de una vacuna tetravalente contra la influenza?. Alergia, asma e inmunología pediátricas. 2014;23(3):39-46.
29. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Vgripe.isciii.es. 2017. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
30. Viejo Bañuelos J, Pueyo Bastida A, Curi Chércoles S. Gripe A, Aspectos del diagnóstico y tratamiento. Medicina respiratoria 2009,2(3):7-21
31. Romero-Beltrán L, Ayora-Talavera G. Virus Influenza: Aplicación de nuevas estrategias para el desarrollo de una vacuna. Biomed 2014; 25:39-45
32. Amarelle L, Lecuona E, Sznajder J. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes en desarrollo. Archivos de Bronconeumología. 2017;53(1):19-26.