



La gripe en 68 Flash

G. Cabrera Roca

Pediatra. Ex Jefe clínico de Respiratorio Infantil, Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. Vocal del VACAP (grupo de trabajo de vacunas de la SEPEAP)



Introducción

La gripe es una enfermedad infravalorada, tanto por la población en general como lamentablemente también por los profesionales sanitarios, que la infradiagnostican y no le dan la importancia necesaria a su prevención con vacunas. En realidad, se trata de una enfermedad potencialmente severa, que origina múltiples consultas, ingresos y un tributo importante de muertes, incluso en personas sin factores de riesgo conocidos, que parecen aceptarse resignadamente. Para repasarla en su totalidad, en los conceptos más importantes, de una manera diferente, sucinta y ágil, hemos elaborado estos *Flash*, a partir de la adaptación de una serie del autor llamada: “la gripe en 68 *tweets*”, que esperamos sea útil a los lectores de *Pediatría Integral*.

1. La mal llamada “gripe española” fue uno de los más mortíferos episodios para la humanidad; en poco más de un año, acabó con unos 50-75 millones de personas. cuando la Primera Guerra Mundial cercenó unos 16 millones de vidas en 4 años (1914-18) y la Segunda unos 60 millones en 6 años (1939-45).
2. El poeta y ensayista Apollinaire (el primero en utilizar el término “surrealista”) sobrevivió a heridas en la cabeza y a una trepanación en la 1ª Guerra Mundial, pero falleció por gripe el 9 de noviembre de 1918, justo el día que abdicó el káiser Guillermo II y finalizó la 1ª Gran Guerra.
3. El nombre de “*influenza*” deriva de que en la Edad Media se creía que la enfermedad se debía a influencias

del cielo o “miasmas”. En Francia, se denominaba “*grippe*”, palabra proveniente del suizo-alemán que significa acurrucarse, por la postración que causa la enfermedad.

4. Pfeiffer descubrió en una pandemia de gripe, en 1892, el *Haemophilus*; creyendo que era el agente causal de la gripe se le denominó *Haemophilus influenzae*, pero pronto se apercibieron que no estaba presente en todos los casos de la enfermedad (postulados de Koch). El virus se descubrió, posteriormente, en 1933.
5. Los primeros casos de la pandemia de gripe de 1918 se presentaron en Kansas, mes de marzo. La mortandad era inusual en jóvenes. Miles y miles de soldados, hacinados en campamentos y barcos la padecen, y llevan a Europa. Los países contendientes en guerra no informan, pero sí lo hace España al ser un país no beligerante; de ahí, el nombre de gripe española.
6. La segunda ola de gripe se produjo en septiembre de 1918, más letal que la primera y así en Camp Devens, Boston, en un espacio para 35.000 soldados se agrupan 45.000 sanos y jóvenes reclutas. En pocos días, se producen 14.000 casos con 757 fallecimientos por neumonía, 90 en una sola jornada.
7. La vuelta a casa de tropas al fin de la 1ª Guerra Mundial contribuyó a difundir la gripe de 1918. Regresaron a los pueblos más recónditos: 4 millones de soldados norteamericanos, 1 de indios, soldados canadienses, millones de alemanes,

franceses, británicos, rusos, turcos, austriacos...

8. La fascinante historia que permitió conocer que la gripe de 1918 fue causada por el virus gripal AH1N1. *Brevig Mission*, poblado de Alaska que recibió en noviembre de 1918 suministros, correos y... el virus de la gripe. En 5 días fallecieron 72 de sus 80 habitantes.
9. Los cuerpos enterrados apresuradamente en una fosa común se cubrieron con *permafrost* (suelo congelado, pero no nieve) que los mantuvo conservados. En 1977, el Dr. Hutlin (años después de un primer intento) consiguió tejido de un cadáver que el Dr. Taubenger cotejó con muestras de un soldado fallecido en 1918 y se obtuvo el genoma del virus. Intervino el médico español, Dr. Adolfo García Sastre.
10. Hipótesis alternativa sobre la gripe de 1918: no se habría originado en los Estados Unidos, sino importada desde China por los más de 140.000 hombres de ese país que, en 1916, fueron enviados a trabajar en la retaguardia de los ejércitos francés y británico, y que fueron maltratados y, a veces, sacrificados, sobre todo, por los británicos.
11. Terminología virus gripales (OMS 1980): A/California/04/2009 (H1N1): virus A, aislado en California, muestra 04, subtipo hemaglutinina 1, neuraminidasa 1; si al final se incluye pdm-like, indica similar al pandémico 2009.

Virus gripe B: no se dividen en subtipos; se clasifican de modo similar,

- pero añadiendo al final uno de sus dos linajes, Yamagata o Victoria. Ejemplo: B/ Colorado/06/2017 linaje Victoria.
12. Existen 16 tipos de hemaglutinina y 9 de neuraminidasa (18 y 10, tras hallazgo reciente en murciélagos) con 144 posibles tipos de combinaciones.

Actualmente, circulan los subtipos A (H1N1) y A (H3N2); el H1N1 actual, similar al causante de la epidemia de 2009 (por eso se le añade *pdm-like*), es diferente a los H1N1 que circulaban hasta ahora.
 13. Recomendación vacuna trivalente 2019-2020:
 - A/Brisbane/02/2018 (H1N1) *pdm*-2009.
 - A/Kansas 14/2017 (H3N2).
 - B/Colorado/06/2017 (linaje Victoria (sin cambios respecto año previo)).
 - La tetravalente incluye, además:
 - B/Phuket/3073/2013 linaje Yamagata (sin cambios).
 14. La vacuna debe cambiar anualmente su composición, pues los principales antígenos del virus –las glicoproteínas de superficie hemaglutinina y neuraminidasa, con aspecto de espículas– experimentan cambios, denominados *drift*, en aminoácidos o en lugares de glicosilación que impiden el reconocimiento por el sistema inmune.
 15. En la gripe se producen dos tipos de mutaciones: *drift* y *shift*. Cambios antigénicos menores (*drift* o deriva antigénica): cambios puntuales en las glicoproteínas, sin cambio de subtipo, manteniéndose el H y N, pero de suficiente entidad para posible reinfección.
 16. Los *drift* son muy frecuentes y obligan a cambiar las vacunas cada año para evitar el *mismatching* (discordancia entre cepa vacunal y cepa circulante).

El virus AH3N2 es el que presenta *drift* con mayor frecuencia, luego sigue el AH1N1, siendo el B el que menos muta.
 17. Los saltos antigénicos mayores (*shift*) son responsables de las pandemias y afectan a la hemaglutinina con/sin cambio de la neuraminidasa. En 1957, el virus H2N2 (pandemia asiática) sustituyó al H1N1 y, en 1968, apareció H3N2 (pandemia de Hong Kong) que desplazó al H2N2.
 18. *Shift*: en 1977, reapareció H1N1 (origen incierto) y cocirculó desde entonces con H3N2, sin desplazarlo. En 2009 apareció una variante del H1N1, originando una pandemia y por eso se le añade *pdm* de pandémico (H1N1) *pdm*. Actualmente, cocircula con H3N2.
 19. Las pandemias solo ocurren con los virus A, que pueden encontrarse en distintas especies. Las aves migratorias lo tienen asintóticamente en su intestino. Pueden pasar a las aves de corral y de ahí a los cerdos; estos pueden albergarlos y, aquí el peligro, también lo hacen con virus gripales humanos.
 20. Al ser el virus segmentado, puede haber recombinaciones si coinciden 2 virus de origen de especies distintos en el cerdo, surgiendo así un nuevo virus, que sí se puede transmitir entre los hombres y origina una pandemia.
 21. La gripe B es exclusiva de humanos (recientemente se ha detectado en focas).

La A es una antropozoonosis y el papel del cerdo es fundamental para los saltos antigénicos (*shift*) y pandemias posteriores, debido a sus receptores para hemaglutinina viral, pues posee tanto los que afectan a humanos como a aves.
 22. Receptores: aves, ácido siálico, alfa 2-6 Gal; humanos, aparato respiratorio 2-3 Gal; los cerdos tienen ambos tipos. Si coexisten en cerdos 2 virus, pueden recombinarse, aparecer un nuevo virus y posterior pandemia (si puede pasar al hombre y luego transmitirse entre humanos).
 23. Período de incubación: 2-3 días.

Síntomas: enfermedad respiratoria (dolor de garganta, tos, secreción nasal) con predominio de síntomas generales (sistémicos). La fiebre suele ser elevada, de inicio abrupto (el paciente puede recordar a menudo la hora de inicio) y dura de 3 a 7 días.
 24. La tos es seca, máxima intensidad a los 3-4 días y puede persistir varios días después de la desaparición de otros síntomas; el dolor de garganta no se asocia con exudado faríngeo. Puede haber: rinorrea, mialgia, cefalea, anorexia y malestar. Todo ello más típico de niños mayores y adultos.
 25. Es importante saber qué fiebre y síntomas sistémicos preceden a los respiratorios, que luego van siendo más prominentes (por eso, el diagnóstico inicial es difícil). Hay formas asintomáticas, banales y peculiares (sobre todo, en niños pequeños).
 26. Complicaciones: otitis media aguda en 35-40% de niños menores de 3 años. Neumonía: se detecta en 8-15% de niños hospitalizados por gripe. Puede ser primaria (por el virus gripal) o mucho más frecuentemente secundaria (sobreinfección bacteriana).
 27. Neumonía primaria que puede ser de leve a severa, incluso con insuficiencia respiratoria. Más frecuente y grave en adultos. La neumonía secundaria se presenta durante la convalecencia, con fiebre y tos productiva; los gérmenes más frecuentemente aislados son *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.
 28. Diagnóstico clínico: complicado (sensibilidad: 38%; valor predictivo positivo: 32%). Aparte de la forma típica, puede manifestarse como: apnea o sepsis-like en pequeños, crup (suele ser severo), bronquiolitis, neumonía, otitis y encefalitis.
 29. No sugieren gripe el comienzo paulatino, ni la escasa afectación sistémica, ni la aparición de exantemas, y suelen coexistir brotes explosivos de enfermedad respiratoria en la comunidad.
 30. El cuadro “Medicina” encargado a Gustav Klimt, en la “Trilogía sobre el triunfo de la luz” (incluía Filosofía y Jurisprudencia), para alabar los

- logros de la Ciencia, fue influido por la muerte de padre y hermano del autor, parece ser que por la gripe.
31. Klimt, pesimista, plasmó la diferencia entre la Medicina y la dolorosa experiencia vital, y la muerte. Paradojas: el propio Klimt falleció de gripe complicada por neumonía en 1918 y su cuadro fue quemado posteriormente por los nazis, y solo restan fotos y reproducciones.
 32. Otras complicaciones en la gripe: frecuente, una ligera elevación de transaminasas que es severa en el síndrome de Reye, caracterizado por encefalopatía e insuficiencia hepática, casi siempre asociado al uso de aspirina en esta enfermedad.
 33. Miositis: dolor intenso de pantorri-llas y elevación de enzimas musculares (sobre todo, en la convalecencia). Neurológicas: predominan en niños, desde convulsión febril a encefalitis (delirio, trastornos de conducta, coma), más frecuentes en niños mayores durante las pandemias.
 34. Definición ILI (*Influenza Like Illness*) de la OMS: fiebre y tos en período epidémico; alto valor predictivo en adultos, bajo en niños. Al coexistir otros patógenos, son muy útiles los test de diagnóstico rápido (TDR) para manejo de grupos de riesgo y buen control epidemiológico.
 35. TDR: fáciles de usar, sin personal especializado, resultados en menos de 15 minutos. Basados en: ELISA o inmunocromatografía, inmunofluorescencia y, recientemente, en diagnóstico molecular; distinguen virus A y B. En epidemias, aumenta su valor predictivo positivo. ¡Cambian la percepción de la gripe por el clínico que capta la severidad!
 36. Virulencia: la hemaglutinina (HA) permite la adhesión a las células y desencadena respuestas inmunes que pueden ser excesivas. La neuraminidasa (NA) rompe la unión del virus a la célula, liberando más viriones y distorsionando el receptor de ácido siálico.
 37. La acción de la NA viral facilita el ataque posterior por el neumococo, que también tiene neuraminidasa. Deben balancearse HA y NA: excesiva actividad NA dificulta unión del virus a la célula. Excesiva HA dificulta la liberación de nuevos viriones.
 38. Antivirales: agrupados clásicamente en 2 grupos.
 - Adamantanas (amantadina y rimantadina): impiden la liberación de la nucleocápsida a la célula infectada para la replicación (proteína M2).
 - Inhibidores de la neuraminidasa que interfieren con la liberación de los virus.
 39. Adamantanas: bloquean la actividad del canal iónico de la proteína M2; útiles para la gripe A, pero no para la B. El virus desarrolla resistencias (30-80% y, en algunos países, hasta 100%), por lo que no se aconseja su uso.
 40. Acción de la neuraminidasa (NA): los virus recién formados salen de la célula, pero quedan adheridos en los receptores de ácido siálico; posteriormente, la NA los separa, permitiendo su difusión por el aparato respiratorio y transmisión a otras personas. También, la NA rompe las mucinas del moco.
 41. Inhibidores de la NA: el bloqueo de la NA impide la liberación de virus que quedan adheridos en la superficie celular, con lo que se impide la infección posterior de nuevas células del sujeto. De este grupo son: oseltamivir (oral), zanamivir (inhalado), peramivir (intravenoso) y laninamivir (nasal).
 42. Candidatos a oseltamivir en Pediatría: menores de 2 años (riesgo de complicaciones). Pacientes con enfermedades subyacentes: pulmonares (como asma), cardiopatías con repercusión, enfermedades neuromusculares, hematológicas, diabetes, inmunosupresión y obesidad mórbida.
 43. Baloxavir marboxil: primer fármaco para gripe que actúa inhibiendo la polimerasa básica 2; actúa sobre la endonucleasa cap-dependiente (imprescindible para la replicación viral). Una sola dosis en las primeras 48 horas del proceso.
 44. Corticoides y gripe: teóricamente podrían estar indicados para tratar el proceso inflamatorio de la gripe y reducir la carga de citoquinas; sin embargo, parecen ser perjudiciales al prolongar la replicación viral por supresión de las respuestas de células T.
 45. La OMS no recomendó el uso de corticoides en la pandemia de 2009; sin embargo, no se recomienda retirar los corticoides si los pacientes ya los reciben por enfermedades crónicas, y algunos estudios sugieren beneficios en neumonía severa y en pacientes con shock séptico.
 46. Antivirales en estudio: Das181, inhalable, cuyo mecanismo de acción consiste en actuar, no en el virus sino en el huésped, eliminando los receptores de ácido siálico, con lo que bloquea la entrada del virus a la célula. Serviría también para *metapneumovirus* y *parainfluenza*.
 47. En diferentes fases de estudio, otros antivirales: Favipiravir (inhibe polimerasa), Unifenvir (inhibe cambios HA desencadenados por pH) e Ingavirina (inhibe liberación genoma viral) en ensayo fase IV en Rusia.
 48. Vacunación de la embarazada: persigue un triple beneficio:
 - Para la embarazada.
 - Para el feto.
 - Para el recién nacido.
 - En cualquier momento del embarazo, durante la campaña vacunal. Repetir en embarazos posteriores. La inactivada es totalmente segura. La vacuna de virus vivos atenuados está contraindicada.
 49. Embarazadas: 1% población USA, 6% hospitalizaciones y 4% muertes.
 - Mayor morbi-mortalidad: 45% (pandemias).
 - Riesgo ingreso en UCI: > 13 veces.
 - Complicaciones cardiopulmonares frecuentes (50% con diabetes, asma, hipertensión).

50. Peligros para el feto por gripe en embarazada: mayor riesgo de aborto, prematuridad, muerte intraútero, muerte neonatal.
- Pandemia 2009: las muertes fetales aumentaron de 6 a 27/1.000, la prematuridad de 7 a 39/1.000 RN vivos; con la gripe hay más “recién nacidos de bajo peso” que con otras viriasis respiratorias.
51. Se ha comprobado disminución de abortos y muertes fetales tras la vacunación de gripe en embarazadas.
- Por todo lo anterior, es recomendable vacunar de gripe (y tosferina) a la embarazada, en cualquier momento de la gestación, durante la campaña de vacunación.
52. Vacuna embarazada y protección del neonato: a las 13 semanas de gestación, el sincitiotrofoblasto tiene un receptor (FcRn) para paso de IgG de la madre a circulación fetal. A las semanas 17-22 gestación, la IgG fetal es el 10% de la materna, entre 28 y 32 semanas de gestación = 50%; en el parto = 120-150%.
53. Beneficio neonato-vacuna embarazada: protección: 85% los 2 primeros meses, 30% a los 6 meses. Previene: 71% infecciones, 64% ingresos lactantes.
- Los 3 primeros meses disminuyen las hospitalizaciones por cualquier patología de vías respiratorias bajas (eficacia: 43%).
54. Vacunas frente a la gripe: las primeras eran de virus enteros inactivados (con formalina) y monovalentes con el virus A/Puerto Rico/8 del subtipo A (H1N1). Al conocer la deriva antigénica y, además, descubrirse el virus B, se empezaron a fabricar las trivalentes con 2 H1N1 y un B desde 1942.
55. En 1957, apareció H2N2 (desplazó H1N1). En 1968, sucedió igual con H3N2; en 1977, reaparece H1N1 (persiste H3N2); en 1978-2002, datos crecientes de 2 linajes del virus B, Victoria y Yamagata. Desde 2013, la OMS incluyó recomendación 4-valente opcional y desde 2018 prioritaria.
56. Vacunas de virus fraccionados: posteriores a las de virus completos, son las usadas en nuestro medio. Con detergentes se rompe la membrana lipídica y se purifican los antígenos. Contienen, sobre todo, hemaglutinina y neuraminidasa, algo de NP (nucleoproteína) y proteína M.
57. Vacunas de subunidades: constituidas exclusivamente por los antígenos de superficie purificados, HA y NA, sin otros productos virales, por lo que son poco reactogénicas. También muy utilizadas en nuestro medio.
58. Vacunas de subunidades adyuvadas: son vacunas de subunidades potenciadas por la adición de un adyuvante con bajo contenido oleoso (MF59). Presentan la ventaja de potenciar la inmunogenicidad y se usan, sobre todo, en las personas mayores de 65 años.
59. Vacunas de virosomas: en una capa circular de fosfolípidos que imita al virus (VLP-*Virus Like Particles*), se insertan hemaglutinina y neuraminidasa. Al no contener otras partículas víricas son poco reactogénicas.
60. Vacunas elaboradas en cultivo celular: las vacunas habituales cultivadas en huevos embrionados plantean diversos problemas, como son: proceso largo de preparación (gran inconveniente en pandemias) y mutaciones antigénicas en la propia vacuna.
61. Las vacunas antigripales de cultivo celular: son de preparación más rápida, permiten control más exhaustivo, se originan menos mutaciones e inducen respuestas heterotípicas más amplias. Se usan células MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) o células Vero.
62. Vacunas de virus vivos atenuados: se usan virus con capacidad para multiplicarse a 25°C y no a 38-39°C, por lo que solo se multiplican en vías respiratorias altas y no en otros órganos ni en vías respiratorias bajas, que tienen temperaturas próximas a 38°C.
63. Ventajas vacunas de virus vivos atenuados: uso intranasal (no agresivo para niños), respuesta inmunitaria en mucosas similar a infección natural; es posible que limiten la transmisión, disminuyan portadores asintomáticos y reduzcan contagios en epidemias. De momento, no está disponible en España.
64. Limitaciones de las vacunas actuales: inducen anticuerpos neutralizantes contra HA y NA de manera muy específica, pero la continua deriva antigénica del virus obliga a reformularlas anualmente. Poco inmunógenas en ancianos y menores de 2 años. Preparación lenta, meses.
65. Futuras vacunas: que proporcionen inmunidad universal (humoral y celular) frente a subtipos de la gripe en base a antígenos conservados (no variables), por ejemplo, frente a tallo (y no cabeza de la HA) o frente al ectodominio de la proteína de membrana M2.
66. Elección de cepas vacunales: la OMS tiene un sistema de vigilancia mundial, 142 centros en 112 países y 6 centros coordinadores que analizan la información (Londres, Atlanta, Memphis, Melbourne, Tokio y Pekín), en función de las cepas circulantes y capacidad de deriva.
67. ¿Pandemia futura?: posible si se da salto antigénico (*shift*) con cepa capaz de pasar al hombre y transmitirse entre personas. Peligro máximo en China por cría masiva de patos en estanques (transmisión fecal-oral), mercados y corrales, con contacto aves-personas.
68. Se han detectado en muchos cuidadores de aves, anticuerpos contra las cepas H9N2 y H5N1, que si se dieran las condiciones de difundirse fácilmente entre humanos y producir cuadro severo, podrían producir una grave pandemia.

Conclusión: conocer al máximo la gripe para no minusvalorarla como un simple “catarrillo”, para no bajar la guardia, mejorar nuestra prescripción de vacunas y nuestra capacidad diagnóstica para tratar a los sujetos frágiles y conocer mejor la enfermedad, no confundiendo y confundiéndonos con diagnósticos erróneos.