

Pandemia de gripe aviaria: ¿realidad o ficción?

En el año 1918 se produjo una pandemia de gripe, denominada la gripe española¹⁻³, en la que se infectaron 500 millones de personas en todo el mundo, con una mortalidad estimada entre 30 y 50 millones. Esta pandemia, originada por el virus influenza A (H1N1)*, ha sido la más mortífera, pero no la única de las pandemias originadas por este virus.

En 1957, el virus influenza A sufrió un salto antigénico que produjo la aparición de un nuevo subtipo, el H2N2, cuyos genes estaban derivados del virus H1N1, previamente circulante en humanos pero que se recombinaron con genes adquiridos de una cepa aviar. Este nuevo virus, responsable de la segunda pandemia del siglo, denominada la gripe asiática¹⁻³, se identificó por primera vez en China y produjo una mortalidad cercana a los 6 millones de personas.

En 1968, los virus H2N2 humanos se recombinaron de nuevo con un virus aviar, originando el virus H3N2, causante de la tercera pandemia, la gripe de Hong Kong¹⁻³, con una mortalidad similar a la de la gripe asiática.

Los saltos antigénicos del virus humano de la gripe tipo A, es decir, los cambios drásticos que dan lugar a nuevos subtipos antigénicos, son los responsables del origen de las pandemias. Esto es debido a que este nuevo virus tiene unas características antigénicas irreconocibles para el sistema inmune humano, de tal forma que el organismo se muestra incapaz de presentar una respuesta frente a él⁴.

En el caso de las pandemias del 57 y del 68, este salto antigénico fue debido a una recombinación genética entre el virus de la gripe A humana y un virus de la gripe aviaria, originando un nuevo virus con varios genes humanos y otros aviares. En la pandemia de 1918 parece que este salto antigénico fue originado por la introducción completa de un virus aviar en humanos⁵.

En la actualidad, tres tipos de virus son causantes de

epidemias de gripe en humanos, los virus de la gripe A, los virus de la gripe B y los virus de la gripe C.

Respecto a los virus de la gripe de tipo A en humanos, circulan en la actualidad dos de los tres subtipos antigénicos causantes de pandemias en el siglo XX, los subtipos influenza A H1N1 y H3N2. En las aves, sin embargo, existen gran variedad de subtipos (16 subtipos de hemaglutinina y 9 de neuraminidasa).

Como los virus de los subtipos H1 (gripe española), H2 (gripe asiática) y H3 (gripe de Hong Kong) han sido capaces de ocasionar pandemias y en la actualidad circulan virus H1 y H3 en humanos (para los que tenemos mayor inmunidad), podría caber la posibilidad de que la próxima pandemia fuese debida a un virus H2. Es también posible que un virus perteneciente al resto de los 13 subtipos adicionales de hemaglutinina presentes en aves sea el causante de la próxima pandemia. Sin embargo, no todos ellos tienen la capacidad de adaptarse en humanos.

Se han comunicado casos de infecciones en humanos por alguno de estos virus de origen aviar, aunque hasta el momento no han sido responsables de ninguna pandemia por su incapacidad de transmitirse de persona a persona. La primera de estas infecciones, originada por un subtipo del virus diferente a los anteriores, ocurrió en 1981 y reapareció al cabo de 15 años, en 1996. A partir de esta fecha se han comunicado casos de gripe aviaria con mayor frecuencia, pero no hay que olvidar que la proporción de personas infectadas a nivel mundial es realmente baja.

Hasta la aparición en Hong Kong en 1997 del virus influenza aviar A (H5N1), se especulaba con que el subtipo H2 sería el responsable de la siguiente pandemia⁶. Sin embargo, la propagación del subtipo H5N1 desde el sur asiático hacia diferentes partes del mundo, así como su elevada patogenicidad hacen que se piense ahora en este virus como el potencial causante de la posible próxima pandemia. Se ha observado la similitud en la patogenia de este virus con el que provocó la gripe española de 1918 (H1N1), responsable de la pandemia más devastadora⁷.

A diferencia de las pandemias de 1957 y 1968, en las que las muertes se produjeron principalmente en niños, ancianos y personas inmunodeprimidas⁷, tal como ocurre en los periodos interpandémicos, la pandemia de 1918 afectó mayoritariamente a adultos sanos entre 20 y 40 años. Además, el grado de virulencia del virus H1N1

Grau S, Berenguer N, Luque S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J. Pandemia de gripe aviaria: ¿realidad o ficción? *Farm Hosp* 2006; 30: 206-208.

*En la cubierta del virus influenza se encuentran dos antígenos: la hemaglutinina (antígeno H) y la neuraminidasa (antígeno N). Los números diferencian los distintos subtipos del virus.

también fue muy superior, con notable leucopenia y hemorragia en los pacientes infectados y mortalidades fulminantes por edema pulmonar y neumonía hemorrágica. Este virus no afectaba únicamente al sistema respiratorio sino que también causaba en los infectados pericarditis, miocarditis, hepatitis y esplenomegalia⁷. Las manifestaciones clínicas del subtipo que preocupa en la actualidad, pancitopenia, hepatopatía y fallo multiorgánico⁷, resultan similares. Sin embargo, se desconoce si las repercusiones serían las mismas. No hay que olvidar que desde hace un siglo la medicina ha evolucionado ampliamente, tanto en el conocimiento diagnóstico como en el arsenal terapéutico.

A través de una serie de preguntas podríamos plantearnos si es lógico el “revuelo” formado alrededor del tema de la hipotética pandemia de gripe aviaria.

En primer lugar, ¿es tan probable que se produzca una nueva pandemia? Es decir, ¿es fácil que este virus pueda transmitirse fácilmente entre los humanos? Hipotéticamente, para poder ser transmisible este virus de persona a persona parece lo más probable que la persona infectada por el virus de la influenza aviar esté simultáneamente infectada por un virus de la influenza humano. De esta manera, cabría la posibilidad de una potencial recombinación genética que diese lugar a la emergencia de un virus capaz de transmitirse de forma interhumana⁴. De cualquier forma, a pesar de los avances realizados en la secuenciación de genomas de virus aviares en humanos⁸, todavía no se tienen los conocimientos para saber si esta recombinación podría llegar a ser posible en el caso del virus influenza aviar A (H5N1).

Por otro lado, una pandemia originada directamente por el virus H5N1 tampoco parece muy probable ya que, como se ha comentado recientemente⁹, este virus no consigue infectar la parte superior de las vías respiratorias, sólo puede multiplicarse eficazmente en las células situadas en la parte baja del tracto respiratorio, en el interior de los pulmones y particularmente en las zonas próximas a los alvéolos pulmonares, donde predomina el receptor del virus aviar, con la consiguiente dificultad de transmisión por vía aérea y, por tanto, de persona a persona.

En segundo lugar y en el peor de los casos, ¿estamos preparados para una pandemia con este virus tan mortífero? A pesar de que las autoridades sanitarias de múltiples países desarrollados han redactado documentos incluyendo las pautas a seguir en caso de que se produjese una pandemia, algunas cuestiones relacionadas parecen poco consistentes. Se dispone de dos familias de antivirales frente al virus de la influenza tipo A, los adamantanos y los inhibidores de la neuraminidasa. Los adamantanos, amantadina y rimantadina, se han utilizado hasta ahora como primera opción tanto en el tratamiento como en la profilaxis del virus de la influenza tipo A. Sin embargo, hasta el año 2006 todos los casos comunicados de influenza aviar A(H5N1) han resultado ser resistentes a esta familia de antivirales¹⁰.

Parece ser, por tanto, que los inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, son el único tratamiento disponible, pero incluso estos antivirales han mostrado limitaciones en su eficacia. A pesar de que la tasa de resistencia a estos fármacos en adultos infectados con algunos subtipos de virus influenza es muy poco frecuente, el virus de la influenza aviar A (H5N1) ha logrado desarrollar resistencias a esta segunda familia de antivirales disponibles, con dos casos comunicados de muerte por ineficacia del tratamiento con oseltamivir¹¹. Además, en el supuesto caso de que los tratamientos antivirales fuesen eficaces, ¿se dispondría de las dosis suficientes para la contención de una hipotética pandemia? En caso negativo, una posible solución consistiría en un tratamiento combinado de oseltamivir con probenecid¹², el cual reduce el aclaramiento renal del antiviral en aproximadamente el 50%, con el correspondiente incremento de sus niveles plasmáticos. Por otra parte, parece ser que con zanamivir la aparición de resistencias es mucho más difícil¹³, por lo que podría ser un fármaco muy eficaz que podría resultar de gran utilidad como fármaco de rescate para profilaxis⁶. Lamentablemente, sólo se dispone de la vía inhalatoria, por lo que las concentraciones plasmáticas alcanzadas serían insuficientes en infecciones con manifestaciones sistémicas¹⁴. De cualquier forma, si se produjera la aparición de este nuevo e hipotético virus recombinado, es muy probable que fuese resistente a los antivirales disponibles, debido a que pequeñas variaciones antigénicas de este virus ya han seleccionado resistencias frente a estos antivirales.

En último lugar, ¿y las vacunas? Probablemente las vacunas podrían constituir el mejor medio de protección, a pesar de que la dificultad de poderlas desarrollar a tiempo podría limitar su papel en la fase inicial de la pandemia⁶. Otro factor limitante radica en que deberían administrarse sin disponer del tiempo adecuado para garantizar el correcto perfil de eficacia y seguridad. Las autoridades sanitarias españolas deberían invertir recursos en un centro nacional para el desarrollo de vacunas, para evitar depender de otros países si en un futuro se produjeran situaciones similares.

En conclusión, en estos momentos nadie puede predecir si el virus de la influenza aviar A (H5N1) será el causante de la próxima pandemia de gripe en humanos, ni si, en caso de ocurrir, el arsenal de antivirales será suficiente y/o efectivo, ni tampoco si las vacunas desarrolladas hasta el momento podrán conferir una inmunización correcta que pueda controlar esta hipotética situación.

S. Grau, N. Berenguer, S. Luque,
J. A. Morales-Molina, J. Mateu-de Antonio

*Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. IMAS.
Barcelona*

Bibliografía

1. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 9-14.
2. Cox NJ, Tamblin SE, Tam T. Influenza pandemic planning. *Vaccine* 2003; 21: 1802-3.
3. Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol* 2000; 10: 119-33.
4. Cupua I, Alexander DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop* 2002; 83: 1-6.
5. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 6: 889-93.
6. Wong SSY, Yuen K. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006; 129: 156-69.
7. Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, Shao PL, Chang LY, Lu CY, et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 1-6.
8. Ghedin E, Sengamalay NA, Shumway M, Zaborsky J, Feldblyum T, Subbu V, et al. Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution. *Nature* 2005; 437: 1162-6.
9. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-6.
10. Weinstock DM, Zuccotti G. Adamantane resistance in influenza A. *JAMA* 2006; 295: 934-6.
11. De Jong MD, Tan Thanh T, Khanh TH, Minh Hien V, Smith GJ, Chau NV, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Eng J Med* 2005; 353: 2667-72.
12. Howton JC. Probenecid with oseltamivir for human influenza A (H5N1) virus infection? *N Eng J Med* 2006; 354: 879.
13. Moscona A. Oseltamivir resistance-disabling our influenza defenses. *N Eng J Med* 2005; 353: 2633-6.
14. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-73.