



Editorial

La Gripe: siempre actual

J M^a Eiros, J Bermejo y R Ortiz de Lejarazu.

Centro: Centro Nacional de la Gripe. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Correo electrónico: eiros@med.uva.es

Fecha de recepción: 10 de agosto de 2009.

Fecha de aceptación: 14 de agosto de 2009.

Fecha de publicación: 10 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 57 doi: vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.1.htm

Cómo citar este artículo

Eiros J M^a, Bermejo J, Ortiz de Lejarazu R. La Gripe: siempre actual. Evid Pediatr. 2009; 5: 57.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.1.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La Gripe: siempre actual.

J M^a Eiros, J Bermejo y R Ortiz de Lejarazu.

Centro: Centro Nacional de la Gripe. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.
Correo electrónico: eiros@med.uva.es

Desde la revista Evidencias en Pediatría hemos recibido la invitación a comentar algunos aspectos sobre la gripe, como modelo de patología transversal que interesa a profesionales de distintos ámbitos sanitarios. La realidad asistencial de nuestro entorno se configura en el momento actual en 18 sistemas de salud (correspondientes a cada una de las Comunidades Autónomas y al de la ciudad de Melilla). La gripe es una enfermedad infecciosa cuya mantenida actualidad no necesita ser destacada. El motivo de la presente contribución es exponer cuatro puntos de reflexión, que constituyen un reto multidisciplinar en el sentido genuino de su acepción para los diferentes sistemas de salud y que incumben a los profesionales de la sanidad, con particular referencia al ámbito pediátrico, cualquiera que sea su ejercicio en el conjunto de nuestro país.

En primer término cabe retener que en cuanto a su etiología los virus de la gripe humana pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, constituida por un amplio grupo de virus con ARN segmentado de polaridad negativa y simetría helicoidal, cubiertos por una membrana fosfolipídica en la que se disponen proyecciones o espículas de naturaleza glicoproteica. Sus huéspedes son humanos, aves y animales vertebrados y hasta donde conocemos su tropismo nos iguala en cuanto a que la existencia de receptores celulares para los mismos parece cada vez más extendida entre las diferentes especies^{1,2}. La familia Orthomyxoviridae incluye cinco géneros y de ellos los géneros Influenzavirus A e Influenzavirus B son los más importantes en virología humana por sus aspectos epidemiológicos y clínicos. El género Influenzavirus C incluye los virus gripales C, con características estructurales y biológicas diferentes y de importancia mucho menor que los anteriores en clínica, si bien su presencia no debe ignorarse³.

El género Influenzavirus A incluye todos los subtipos humanos y animales de los virus de la gripe A y las múltiples variantes menores derivadas de ellos. En este género existen subtipos antigénicos en razón a las posibles combinaciones de dos de sus antígenos principales; la Hemaglutinina (H) y la Neuraminidasa (N). Solo tres subtipos han establecido linajes estables en humanos (H3N2, H2N2 y H1N1), de los cuales únicamente circulan actualmente variantes menores de los subtipos H3N2 y H1N1, entre los que cabe destacar como motivo de comentario la nueva variante H1N1 de origen porcino (nvH1N1swO)⁴. La importancia de los virus gripales A reside en los fenómenos pandémicos que han ocasionado, la variación antigénica que experimentan y los recientes episodios de gripe "aviar" (H5N1) y "porcina" en humanos^{4,5}. Los virus de la gripe B son responsables de epidemias estacionales de gripe cada dos años en el último decenio, pero no

de pandemias y su deriva antigénica es menor; no existiendo subtipos ni reservorio animal. Los virus gripales C no poseen riesgo pandémico ni epidémico estacional, su deriva antigénica es mínima y su importancia clínica notablemente inferior a los otros.

Centrándonos en el virus de la gripe A si el linaje actual nvH1N1swO no sustituye eficazmente a los anteriores, como sucedió en las pandemias de 1957 y de 1968, podría suceder que la circulación conjunta de los virus gripales mencionados favoreciera la aparición de reordenamientos genéticos entre ellos. Según esta hipótesis, entre aquéllos posibles sería de especial y máxima gravedad el reordenamiento entre virus del linaje H5 aviar y N1 estacional, dada la especial patogenicidad de la hemaglutinina y otros genes internos del subtipo H5 y la evolución de la resistencia mostrada desde hace dos temporadas por la neuraminidasa N1 de las cepas A Brisbane que circularon en la temporada 2007-2008 en el mundo, resistentes en una alta proporción a oseltamivir⁶. En términos de gravedad el segundo lugar correspondería a la aparición por reordenamiento genético de virus con la hemaglutinina de la nvH1N1swO, que confiere alta capacidad de difusión, por su introducción reciente y nueva en humanos junto a una neuraminidasa N1 estacional de A Brisbane, con lo que se reduciría la capacidad de acción de los tratamientos con inhibidores de neuraminidasa en una cepa pandémica. El resto de ordenamientos genéticos posibles H5N2, H3N1 (nueva variante o estacional) hasta ahora no se han demostrado, a pesar de que desde 1977 han circulado H3N2 y H1N1 conjuntamente. Sin embargo H1N1 ya probó la capacidad de reordenamiento con cepas de linaje humano en la temporada 2000-2002, apareciendo los subtipos H1N2⁷, que no alcanzaron trascendencia epidémica y desaparecieron de la circulación, probablemente porque exhibían escasa competitividad biológica debido a que la H1 estacional es de poca infecciosidad y la N2 circulaba desde 1968.

Estas reflexiones cobran importancia, como segundo motivo de reflexión, a la luz de los sistemas de diagnóstico molecular diseñados hasta ahora para hacer frente a la situación presente y del inmediato futuro. Casi todos ellos se basan en la detección de genes entre los que se incluye el gen de la hemaglutinina, sólo o acompañado de otros genes internos del virus que tienen regiones conservadas y escasa variabilidad antigénica entre los distintos subtipos, variantes y linajes de virus gripales A. En el breve espacio de tiempo de diagnóstico durante la situación actual en el seno de nuestro grupo se han diagnosticado en la región geográfica de España más extensa y con escasa densidad de población, tres linajes de virus de la gripe distintos, cepas de la nvH1N1swO,

cepas de gripe B que han circulado al final de la estación gripal de 2008-2009 y dos virus de gripe A estacionales del subtipo H1N1. Aunque los virus mayoritariamente diagnosticados entre los casos sospechosos de gripe nvH1N1swO han sido ocasionados por dicho virus nuestra actividad demuestra la cocirculación actual de ambos subtipos H1N1 en España fuera de la temporada clásica de gripe (semanas 40 a 20).

Justamente en el campo del diagnóstico virológico existe disponibilidad de técnicas que abarcan toda la gama conceptual. En lo referente al diagnóstico directo rápido que permite documentar, a partir de muestras de frotis faríngeos, la existencia de virus gripal A nuestro grupo ha preconizado desde hace dos décadas su implantación en la asistencia comunitaria tanto en la atención a pacientes pediátricos⁸, que sin duda deben ser evaluados en el actual contexto de cara a la detección de la nvH1N1swO⁹. Los avances experimentados en la última década en los métodos de detección molecular posibilitan la documentación de los linajes víricos circulantes y amplían las posibilidades de diagnóstico convencional. Su incorporación a la práctica clínica debe ser ponderada en función del contexto asistencial y del nivel de servicio del Laboratorio de Microbiología¹⁰.

Muy unido al ámbito expuesto cabe señalar, en tercer lugar, la oportunidad de mantener sistemas de vigilancia epidemiológica. En nuestro país muchas Comunidades Autónomas han impulsado el funcionamiento de redes de médicos centinelas, conectados a los servicios de epidemiología y con el apoyo de centros de diagnóstico virológico al que obedece nuestro perfil¹¹. Todas ellas conjugan actividades que integran la valoración clínica con la epidemiológica y etiológica y proporcionan una información accesible en la red y que a su vez se incluye en sistemas de notificación supranacionales. Sin embargo, las dos principales fuentes de información (clínica y virológica) que se utilizan en vigilancia presentan diferentes limitaciones para caracterizar y distinguir los casos de gripe de otros procesos respiratorios¹². La mayor parte de los sistemas de vigilancia se apoyan en una serie de criterios clínicos que caracterizan a la gripe, entre los que cabe destacar la fiebre, la aparición súbita, la tos, los síntomas respiratorios, las mialgias, la astenia el dolor de cabeza y los escalofríos; constituyendo la documentación vírica una herramienta útil para determinar el inicio de las epidemias¹³. Existen diferencias sustanciales entre los sistemas de vigilancia de los distintos países tanto en el procedimiento como en la definición, cuando la hay, para la notificación de casos de gripe¹⁴. Este hecho limita la comparación de los datos, el intercambio de información, el análisis para la toma de decisiones y el establecimiento de medidas de control. En este contexto parece justificada la búsqueda de unos criterios comunes de gripe que sirvan para la vigilancia epidemiológica. Una de las definiciones más extendidas es la de la Clasificación Internacional de Problemas de Salud en Atención Primaria (CIPSAP)¹⁵, que es utilizada por los médicos de atención primaria para el diagnóstico y la notificación. No obstante,

desde distintos estamentos como el "European Influenza Surveillance Scheme" (EISS) o el "European Center for Disease Prevention and Control" (ECDC) se está buscando en el último quinquenio una nueva definición que permita mejorar y homogeneizar los sistemas de vigilancia^{16,17}. Los grupos con actividad asistencial pediátrica han centrado sus aportaciones, de modo pionero en identificar además factores predictores de hospitalización en niños. En este número de "Evidencias en pediatría" se comenta la aportación de Bender y cols, de la Facultad de Medicina de Utah, quienes revisan una serie de 1.230 niños con gripe atendidos entre 2001 y 2004 y entre los que identifican cuatro factores predictores de ingreso^{18,19}. Un reto alcanzable es tratar de adoptar un sistema de valoración sintomatológico y semiológico que minimice la variabilidad en la anamnesis y exploración clínica. Las sociedades científicas que aglutinan profesionales con responsabilidades y competencias en la aproximación a pacientes afectados de gripe pueden desarrollar una inestimable labor.

Un cuarto aspecto a reseñar es la necesidad de adoptar estrategias conjuntas de respuesta no sólo ante la pandemia sino ante los brotes epidémicos anuales que de modo constante ocasionan morbilidad cada otoño-invierno en nuestros sistemas de salud. La actual configuración de la sociedad, que posee mayores recursos sanitarios que antaño; por su complejidad es más sensible a las graves epidemias de gripe que pueden paralizar o trastornar de forma importante su funcionamiento. Ante ello puede ser eficiente la vigilancia conjunta de la gripe humana y animal y el desarrollo e implementación de las líneas diseñadas en los planes de actuación frente a una pandemia de gripe. Parece oportuno disponer de una información contrastada, fiable, asequible y en tiempo real y preparar con anticipación los medios adecuados necesarios.

Los logros obtenidos en vacunación y en terapia específica no deben ser ignorados. La actual disponibilidad de vacunas de última generación con gran capacidad inmunizante aseguran la eficiencia de esta medida en amplios sectores de la población¹⁹. Se hace deseable la ampliación de los criterios de cobertura vacunal a segmentos etarios todavía no incluidos en nuestro país^{20,21}. En este sentido la aportación de Bracco Neto y cols²² demuestra la protección que en niños menores de dos años induce una vacuna antigripal atenuada con cepas convencionales y representa una línea de trabajo a considerar por la comunidad pediátrica. El debate de la aplicación de vacunas con la cepa pandémica ha estado presidido por un amplio dinamismo en el que nos hemos visto implicados²³, pero sin duda las expectativas se centran en la disponibilidad de la vacuna monovalente elaborada con semilla de la nvH1N1swO. En terapia los modernos inhibidores de la neuraminidasa, como zanamivir y oseltamivir suponen una ayuda eficiente al control de los casos clínicos y en la quimioprofilaxis de contactos, cuyo manejo no debe ser ignorado en el ámbito pediátrico²⁴.

Bibliografía:

- 1.- Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Hernández B, Rodríguez Torres A. Gripe: de la etiología a la terapia. *Forhos*. 2000; 3: 13-9.
- 2.- Eiros JM, Hernández B, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez Torres A. Aspectos etiológicos, epidemiológicos y terapéuticos de la gripe. *American Family Physician*. 2001; 8: 46-55.
- 3.- Tenorio A, Eiros JM, Bermejo J, Ortiz de Lejarazu R. Infección simultánea por virus gripales B y C en el contexto de la vigilancia virológica de la gripe. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 237.
- 4.- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergente of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2605-15.
- 5.- Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R. Los virus gripales y su situación actual. *Revista Médica*. 2005; 59: 88-91.
- 6.- Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, Van-der-Werf S, Schweiger B et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 552-560.
- 7.- Eiros Bouza JM. Manejo de la gripe epidémica. En: *Gripe realidad actual y amenaza futura. Grupos de Infecciosas de semFYC. DL-M-32931-2007*. Adalaia, Madrid, 2007: pag 7-10.
- 8.- Bachiller MR, Hernández AM, Eiros JM, Tinajas A, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez Torres A. Aislamiento del Virus de la Gripe y Atención Pediátrica. *Act Pediatr Esp*. 1991; 49: 552.
- 9.- Centers for Diseases Control. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus-United States, 2009. *MMWR* 2009; 58: 826-829.
- 10.- Eiros Bouza JM (Coordinador), Casas Flecha I, Ortiz De Lejarazu R, Eiros Bouza JM, Pérez Breña P, Pozo Sánchez F, Ruiz Carrascoso G, Tenorio Abreu A (Autores). Diagnóstico microbiológico de las infecciones por virus respiratorios, 2008 (29). En: Cercenado E, Cantón R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica, 2ª ed. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2008.
- 11.- Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Reguera JI, Rodríguez Torres A. Aislamiento de virus gripal en el programa de vigilancia de la gripe del Centro de Castilla y León. En: *Estudios de Pediatría. Homenaje al Prof Sánchez Villares*. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Valladolid. ISBN 84-7762-671-5. Valladolid, 1996: 351-6.
- 12.- Vogt RL. Laboratory reporting and disease surveillance. *J Public Health Mang Pract*. 1996; 2: 28-30.
- 13.- Bigl S, Briem I, Drechsler R, Kluge D, Muller L, Nowotnik G. Acute respiratory diseases/influenza sentinel 2000/2001. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2002;191:151-6.
- 14.- Aguilera JF, Paget WJ, Mosnier A, Heijnen ML, Uphoff H, van der Velden J, Vega T, Watson JM. Heterogeneous case definitions used for the surveillance of influenza in Europe. *Eur J Epidemiol*. 2003;18: 751-754.
- 15.- Lamberts H, Wood M (eds). *ICPC. International Classification of Primary Care*. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- 16.- ECDC. Case definitions for reporting communicable diseases to the Community network, 2006. Draft document for the Advisory Forum meeting on 10./11. May 2006.
- 17.- Meijer A, Valette M, Manuguerra J-C, Pérez-Breña P, Paget J, Brown C et al. Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe. *J Clin Virol*. 2005; 34: 87-96.
- 18.- Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, Stoddard GJ, Nelson D, Byington CL et al. Development and validation of a risk score for predicting hospitalization in children with influenza virus infection. *Pediatr Emerg Care*. 2009; 25: 369-75.
- 19.- Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Villanueva MA, Delgado A, Castrodeza J. Investigación en nuevas vacunas antigripales, nuevas vías de administración y nuevas indicaciones. *Vacunas* 2002; 3 (Supl 1): 64-72.
- 20.- Ortiz de Lejarazu R, Eiros Bouza JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe?. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 340-1.
- 21.- Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Gracia Ahufinger I, Bachiller Luque MR, Vega Alonso T. Diagnóstico y prevención de la Gripe en la edad pediátrica. *Ped Rural y Extrahospitalaria*. 2005; 35: 283-284.
- 22.- Bracco Neto H, Farhatt CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladito G et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr Infect Dis. J* 2009; 28: 365-71.
- 23.- Bermejo-Marin JF, Tenorio-Abreu A, Vega T, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Prepandemic influenza vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 206-7.
- 24.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios, 08/05/2009. Uso de oseltamivir y zanamivir en niños de cualquier edad, mujeres gestantes y mujeres en período de lactancia y en personas con problemas de deglución. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009; 11: 353-8.