

Artículos de Revisión

LA GRIPE HUMANA

Jordi Reina Prieto

Unidad de Virología
Hospital Universitario Son Espases
Facultad de Medicina
Universidad de las Islas Baleares
Palma de Mallorca (Islas Baleares)

Desde el punto de vista taxonómico los virus gripales humanos pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y a los géneros *Influenzavirus A*, *B* y *C*. Estos virus presentan un genoma ARN de cadena sencilla segmentado formado por 8 segmentos genéticos (unos 12-14.000 nucleótidos en total) de distinto tamaño que codifican unas 10-12 proteínas distintas. Los segmentos 1, 2 y 3 constituyen el complejo transcripcional y codifican la ARN-polimerasa (PA, PB1, PB2) entre otras proteínas. El segmento 4 codifica la hemaglutinina (HA), el segmento 5 la nucleoproteína (NP), el segmento 6 la neuraminidasa (NA), el segmento 7 la proteína de matriz (M1, M2) y el segmento 8 las proteínas no estruc-

Estos virus presentan un genoma ARN de cadena sencilla segmentado formado por 8 segmentos genéticos de distinto tamaño que codifican unas 10-12 proteínas distintas

turales NS (NS1 y NS2) [Tabla 1]. La función básica de la HA es unirse al receptor celular del tracto respiratorio humano (α -2,6-Gal-Gal-N-acetilsialico) constituyendo el principal determinante an-

tigénico frente al sistema inmune humano. La NA es una exoglicosilasa que participa en el proceso de difusión y transmisión de la infección gripal. De las proteínas NS, la NS1 es la responsable de contrarrestar la respuesta antiviral mediada por el interferón e inducir la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas.

El tropismo tisular (tracto respiratorio) de los virus gripales humanos no viene determinado exclusivamente por la presencia del receptor celular, lo cual parece lógico dado que el ácido siálico o ácido N-acetilneuramínico se encuentra en la superficie de un gran número y tipo de células humanas, sino por la presencia tisular de los enzimas (proteasas) con capacidad para activar a la glicoproteína HA (mas que restricción de receptor sería restricción de activador enzimático). Estas proteasas actúan en el denominado péptido conexión de la HA0 (forma no activada) y la escinden en dos fragmentos el HA1 (unión al receptor celular) y el HA2 (proteína de fusión) quedando unidos mediante un puente disulfuro. A diferencia de las cepas estacionales de la gripe humana, la gripe aviaria A de los subtipos H5 y H7 ha desarrollado una serie de mutaciones en este punto de activación, introducción de aminoácidos básicos, que le permiten ser activada por cualquier proteasa tisular; de este modo una cepa

Segmento	Longitud*	Proteína	Funciones
1	2341	PB2	Complejo transcripcional
2	2341	PB1 PB1-F2	Complejo transcripcional Inducción apoptosis
3	2233	PA	Inducción apoptosis
4	2073	HA	Unión receptor celular
5	1565	NP	Nucleoproteína
6	1413	NA	Exoglicosilasa
7	1027	M1 M2	Proteína de matriz Porina/canal iónico
8	934	NS1 NS2	Antagonista interferón Factor de exportación nuclear

*en nucleótidos

Tabla 1: Características de los segmentos genéticos del virus gripal A humano.

inicialmente neumotrópica pasa a ser pantrópica, es decir de infección respiratoria exclusivamente a infección diseminada, determinando una mortalidad humana del 30%.

Desde el punto de vista genético las cepas gripales desarrollan una serie de mutaciones puntuales en el gen de la HA, inducidas por la presión selectiva del sistema inmunológico humano, que determinan pequeños cambios antigénicos designados como deriva antigénica o “*antigenic drift*”. Estos cambios son el origen de las epidemias anuales de gripe estacional y en parte los responsables de la necesidad anual de actualizar y cambiar la composición antigénica de las vacunas en cada temporada. Además de ello, estos virus son capaces de intercambiar segmentos genéticos con otros virus gripales de diferentes especies animales, en un proceso designado como reasortamiento o reagrupamiento genético, dando lugar a un cambio antigénico profundo (*antigenic shift*) y a la aparición de una cepa con un subtipo nuevo, frente al cual la población humana generalmente carece de memoria inmunológica, pudiendo dar origen a una pandemia de gripe.

La tasa de evolución del genoma de los virus de la gripe es constante a lo largo del tiempo y depende de múltiples factores incluyendo los errores inherentes de copia de su propio enzima ARN-polimerasa ARN-dirigida, la ausencia de mecanismos moleculares de reparación genética de estos errores (presente en los virus ADN), la selección de las variantes antigénicas por la presión del sistema inmune (genes de las glicoproteínas) y la selección de las variantes impuestas por las exigencias estructurales y funcionales de los propios virus.

La evolución de los virus gripales, preferentemente el virus gripal A en la especie humana, es muy parecida a los otros virus ARN y se caracteriza básicamente por (a) los diferentes genes evolucionan con una tasa

▶▶ La tasa de evolución del genoma de los virus de la gripe es constante a lo largo del tiempo y depende de múltiples factores

mucho más elevada que los virus ADN, calculándose un error por cada 10.000 nucleótidos; (b) la tasa de recambio o sustitución de los diferentes aminoácidos difiere en cada uno de los genes, pero la tasa de sustituciones silentes es muy similar entre ellos; (c) los genes gripales considerados de forma individual acumulan unas tasas casi constantes de mutación a lo largo de los períodos evolutivos.

Los diferentes estudios realizados hasta ahora parecían indicar la existencia de un proceso evolutivo extremadamente rápido del virus gripal A, especialmente en el gen de la HA lo cual podría ser debido a un proceso de selección positiva continua. Así se ha observado una significativa elevada tasa de sustitución silente de aminoácidos en el gen de la HA, especialmente en el dominio HA1 y que incluye los epítomos reconocidos por el sistema inmune, en comparación con las tasas observadas en el dominio HA2.

Desde el punto de vista epidemiológico debe considerarse a la gripe A como una zoonosis, es decir con un reservorio animal, mientras que la gripe B es una antroposis, el ser

▶▶ Se ha observado una significativa elevada tasa de sustitución silente de aminoácidos en el gen de la HA, especialmente en el dominio HA1

humano es su único reservorio y la gripe C con escaso impacto en humanos, posee como reservorios tanto a estos como a los cerdos. De este modo frente a la gripe A sólo podremos protegernos mediante el proceso de vacunación o el tratamiento de las personas enfermas, es decir es una infección no erradicable ya que no podemos acabar con el reservorio. Por el contrario, la gripe B podría ser eliminada del ser humano a través de un programa universal de vacunación con una vacuna de alta eficiencia.

Las aves acuáticas salvajes migratorias (patos, y ánades en general) constituyen el reservorio natural del virus gripal A. En el tracto intestinal de estos animales se han descrito y aislado todos los subtipos conocidos de este virus. Los subtipos se establecen en función de las características antigénicas y genéticas de las glicoproteínas virales de superficie, es decir la HA y la NA. Actualmente se conocen 16 subtipos de la HA (H1-H16) y 9 subtipos para la NA (N1-N9); cada cepa de gripe A es el resultado de la combinación de un subtipo H y otro N, pudiendo dar lugar a más de 150 combinaciones posibles. A pesar de ello los únicos subtipos que han mostrado capacidad para infectar al ser humano de una forma epidémica, y por lo tanto con capacidad de transmisión interhumana eficiente, a lo largo de décadas han sido el A/H1N1, A/H2N2 y A/H3N2. Es posible que esto se deba a que se produce un proceso de “reciclado” de subtipos gripales que sólo favorece a los anteriores. Es interesante destacar que estos subtipos humanos apenas se pueden detectar en los reservorios aviares y los más prevalentes en ellos apenas hayan demostrado capacidad para infectar al ser humano.

Todos estos subtipos han surgido del entorno aviar y han determinado las diferentes pandemias gripales conocidas. Así en 1918 la cepa A/H1N1 fue la responsable de la gripe espa-

ñola (cepa aviar pura), en 1957 esta cepa fue sustituida por la A/H2N2 (cepa reasortante humana-aviar) dando lugar a la gripe asiática y en 1968 a su vez esta cepa fue reemplazada por la A/H3N2 (cepa reasortante humana-aviar) ocasionando la gripe de Hong Kong. En 1977 reapareció, por reintroducción humana, la cepa A (H1N1) (gripe rusa), no siendo capaz de sustituir a la cepa circulante, de modo que a partir de este momento cocirculaban de forma simultánea los dos subtipos gripales tipo A. En 2009 se produjo la última pandemia de gripe conocida (gripe mejicana o porcina) causada por una nueva cepa gripal A/H1N1pdm09 que era una triasortante humana-aviar-porcina, que sustituyó a la antigua A/H1N1 [Tabla 2]. La pandemia de 1918 se la considera como “la madre de todas las pandemias” ya que a partir de esta cepa se han ido originando todas las demás cepas A humanas e incluso el linaje gripal A porcino. La cepa A/H1N1pdm09 que actualmente circula como gripe estacional todavía conserva dos segmentos genéticos (PB2 y PA) de la cepa original de 1918.

Por su parte las cepas gripales tipo B no presentan subtipos sino tan solo linajes genéticos, debido a ello y a que el ser humano es el único reservorio no dan lugar a pandemias. Entre 1987 y 1988 se describieron las divergencias genéticas entre estas cepas y se establecieron los linajes denominados B/Victoria/2/87 y B/Yamagata/16/88. En general en cada epidemia estacional circula preferentemente uno de ellos, pero no es infrecuente que cocirculen de forma simultánea ambos. Las epidemias actuales de gripe humana están producidas por el virus gripal A (subtipos A/H1N1 y A/H3N2) y el virus gripal B, por ello las vacunas antigripales son trivalentes o tetravalentes dependiendo si sólo contienen los dos componentes de la gripe A y uno

▶▶ Todos estos subtipos han surgido del entorno aviar y han determinado las diferentes pandemias gripales conocidas

de la B, o por el contrario los dos de cada uno de ellos.

Aunque se producen frecuentes transmisiones interespecie entre las cepas gripales humanas y las de otros grupos animales, parece existir una importante restricción de huésped que

que las aviares el α -2,3-Gal-Gal-N-acetilsialico. Algunos estudios previos parecían haber demostrado la necesidad previa de la adaptación de las cepas aviares a algún mamífero intermediario (preferentemente el cerdo) para posteriormente ser capaces de infectar al ser humano. Sin embargo el brote epidémico de 1997 en Hong Kong causado por la cepa aviar A/H5N1 demostró la posibilidad de infección directa de las aves al ser humano a pesar de la posible restricción química de huésped existente entre las dos especies. Los estudios posteriores demostraron que el ser humano presenta receptores de

Año	Subtipo	Ro*	Mortalidad	Exceso mortalidad
1918-19	H1N1	1.5-1.8	2-3%	20-50 millones
1957-58	H2N2	1.5-1.6	<0.2%	1-4 millones
1968-69	H3N2	1.2-1.5	<0.2%	1-5 millones
1977-78	H1N1	1.1-1.2	<0.1%	10.000
2009-2018	H1N1	1.4-1.6	<0.1%	no establecido

*Ro= índice de reproductividad

Tabla 2: Principales características de las pandemias humanas causadas por la gripe A.

delimita biológicamente este proceso. En términos generales las cepas aviares no se replican eficientemente en los seres humanos o en los primates; de forma análoga las cepas humanas no crecen en los ánaes. Esta restricción parecía deberse al diferente tipo de receptor celular que utiliza cada una de estas cepas gripales. Las humanas utilizan el receptor α -2,6-Gal-Gal-N-acetilsialico, mientras

▶▶ Las vacunas antigripales son trivalentes (contra 3 cepas) o tetravalentes (contra 4)

tipo aviar en la conjuntiva y en las células más profundas del parénquima pulmonar (neumocitos y macrófagos alveolares), explicando la infección directa humana y su elevada mortalidad.

La gripe humana es una enfermedad aguda causada preferentemente por los virus gripales A y B que se presenta anualmente como brotes epidémicos estacionales en la época invernal, con una duración media 8-12 semanas, o bien de forma esporádica como pandemia. La gripe es una enfermedad considerada como benigna y autolimitada con un período de incubación de 2-3 días y sintomático de unos 5-7 días caracterizado por aparición brusca, fiebre, faringitis,

malestar general, mialgias y síntomas respiratorios. Su principal impacto en salud pública es su elevado índice de ataque (cerca al 50% de la población expuesta) y de morbilidad, especialmente en las edades extremas de la vida, aunque generalmente se asocia a una baja mortalidad (entre el 0-1% global y el 10% de los casos graves hospitalizados).

Para muchas infecciones, la inmunidad innata aporta un enlace básico entre la primera exposición del huésped y la posterior elaboración de anticuerpos específicos y células T de respuesta. Las infecciones gripales constituyen un claro ejemplo de la importancia de la inmunidad innata, ya que estos virus son capaces de desarrollar una continua variación antigénica, lo que les permite evadir las respuestas inmunes adaptativas.

Después de la exposición inicial a una nueva variedad de virus gripal, se precisan entre 5 y 7 días para que el organismo elabore anticuerpos específicos y linfocitos T de respuesta y lleguen al tracto respiratorio; en este período ventana es en donde la inmunidad innata presenta su mayor importancia biológica. Una controversia no resuelta es la posible participación de la inmunidad innata en la morbilidad o incluso mortalidad del proceso infeccioso gripal, mediada a través de la potenciación de la respuesta inflamatoria, lo cual determinaría no sólo la respuesta al primer contacto con esta primera cepa (teoría del "pecado original") sino a las futuras cepas gripales que en el futuro lo puedan infectar. Sin embargo, el objetivo básico de la inmunidad innata en la infección gripal es prevenir la diseminación viral sin que la respuesta inflamatoria sea excesiva y facilitar las respuestas inmunológicas adaptativas que puedan actuar eliminando la actividad viral a nivel local, previniendo la diseminación o amplificación de la replicación viral.

▶▶ No hay suficiente evidencia de que la gripe se disemine a grandes distancias del foco emisor ni que lo haga a través de los sistemas de ventilación

De acuerdo con diferentes estudios epidemiológicos y experimentales, se considera que la gripe humana se puede transmitir por tres mecanismos no excluyentes: contacto directo con secreciones (frecuente), contacto indirecto con elementos contaminados (infrecuente) y a través de gotas grandes (muy frecuente) durante la tos y/o el estornudo. Sin embargo, en los últimos años han aparecido estudios contradictorios sobre la capacidad de los virus gripales para transmitirse a través de los aerosoles. La contribución relativa de los aerosoles en la transmisión de la gripe en los brotes epidémicos es desconocida aunque intuitiva. No hay suficiente evidencia de que la gripe se disemine a grandes distancias del foco emisor ni que lo haga a través de los sistemas de ventilación. El análisis de algunos brotes nosocomiales ha demostrado que el principal mecanismo de transmisión es básicamente el de gotas que afectan tan solo al entorno más inmediato del paciente (inferior a 1 metro) y que este proceso se amplifica a través del nuevo huésped infectado y su propio entorno infectante.

Es bien conocido que en el hemisferio norte los virus gripales circulan preferentemente durante los meses

▶▶ La transmisión gripal se ve influenciada por varios factores, pero muy especialmente la temperatura ambiental

invernales, mientras que en el hemisferio sur circulan más intensamente entre los meses más calurosos (mayo y septiembre). Sin embargo, en las regiones tropicales, la gripe se produce y mantiene durante todos los meses del año, aunque su intensidad es mayor coincidiendo con las estaciones lluviosas. Las diferentes explicaciones frente a este comportamiento se han basado en las fluctuaciones en la inmunidad del huésped en cada estación, asociado a cambios humanos estacionales de compuestos como la melatonina o la vitamina D, cambios en el comportamiento de las personas y en factores ambientales (temperatura, humedad relativa y los movimientos del aire en las distintas capas de la atmósfera).

La transmisión gripal se ve influenciada por varios factores, pero muy especialmente la temperatura ambiental, de modo que ésta se produce con máxima eficiencia entre los 5-10°C. A esta temperatura, se consigue un 75-100% de transmisión si la humedad relativa se sitúa entre el 35-50%. El efecto de la temperatura no sólo actúa sobre la transmisibilidad del virus gripal sino también afecta al huésped infectado. Así se ha podido comprobar que si bien las variaciones en la humedad relativa ambiental no afectan a la excreción viral del huésped infectado (carga viral), sí lo hacen las variaciones de la temperatura ambiental. De este modo se puede afirmar que estos últimos fenómenos son probablemente los verdaderos responsables del incremento en las tasas de transmisión que se han observado en ambientes con bajas temperaturas (parecidos a los meses invernales).

La importancia epidemiológica de la gripe, muchos enfermos (carga de enfermedad y morbilidad) en un período corto de tiempo (8-12 semanas), y su impacto en salud pública determinó hace bastantes años la puesta en marcha de los sistemas de vigilancia activa de la misma. De

este modo los primeros estudios de vigilancia de la gripe, basados en la notificación de casos por las redes de médicos generales, se iniciaron en algunos países europeos al principio de los años cincuenta. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó una red internacional de laboratorios para aislar y caracterizar las cepas gripales circulantes y poder recomendar la composición de las vacunas estacionales. A finales de los años noventa se constituyó el Sistema de Vigilancia de la gripe en Europa ([European Influenza Surveillance Scheme](#)) que facilitó la rápida difusión de la información sobre esta enfermedad.

Actualmente los médicos españoles integrantes de las redes centinelas de vigilancia de la gripe, presentes en todas las Comunidades Autónomas y que se generalizaron a partir del año 2.000, aportan la información epidemiológica de los pacientes con sospecha de gripe, en base a una definición de caso que se revisa cada vez que aparece una nueva gripe pandémica, y además remiten muestras a los laboratorios de la red española de laboratorios de gripe ([RELEG](#)) que son los encargados de aislar y caracterizar los virus gripales. Toda esta estructura organizativa permite conocer en tiempo real la situación de cada una de las epidemias

invernales y confirmar la coincidencia entre las cepas vacunales y las circulantes durante la misma y establecer los criterios de gravedad de cada uno de los diferentes tipos y subtipos más prevalentes. Así mismo esta red centinela permite evaluar cada temporada la efectividad de la vacuna recomendada.

Tal y como se ha mencionado, la gripe es una zoonosis, por ello la única y mejor forma de prevenirla, especialmente en los grupos de riesgo, es a través de los programas de vacunación anuales. Existen diferentes tipos de vacunas comercializadas frente a la gripe (atenuadas e inactivadas), aunque casi todas ellas incluyen a la HA como determinante antigénico. Esta glicoproteína es la más expuesta del virus gripal y la que induce una mayor respuesta inmune de tipo neutralizante. Pero en la actualidad la recomendación más aceptada es la de utilizar la vacuna tetravalente inactivada (con dos componentes de cada tipo gripal) entre los seis meses y los 65 años, y la vacuna trivalente inactivada adyuvada en los mayores de 65 años. El adyuvante mejora e incrementa la respuesta inmune en personas con inmunosenescencia o inmunodeprimidos.

A pesar de estas recomendaciones, las tasas de vacunación en los mayo-

res de 65 años no superan en España el 45%, cuando la OMS recomienda tasas del 75%. Con esta tasa vacunal tan baja sólo se consigue una protección individual frente a la gripe, disminución de las complicaciones y hospitalizaciones, y no una inmunidad de grupo que sería lo deseable para interrumpir la circulación viral. Además, y debido a que la población infantil es la responsable de la introducción, mantenimiento y difusión de la gripe en la comunidad, la vacunación de este grupo, mediante una vacuna atenuada, determinaría un importante impacto epidemiológico en el control de la gripe.

Existe la posibilidad de tratar farmacológicamente con antivirales a los pacientes con gripe, sin embargo, la eficacia de los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir), los más utilizados, disminuye significativamente cuando el tratamiento se inicia después de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas. A pesar de ello este tratamiento está recomendado para los pacientes con gripe grave, sus complicaciones (neumonía o distress respiratorio) y en pacientes con patologías crónicas. Se están ensayando nuevos fármacos antigripales (peramivir, baloxivir) pero todavía no han concluido los ensayos clínicos de eficacia.

 jorge.reina@ssib.es

Jordi Reina, Doctor en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Profesor de Virología de la Facultad de Biología y de Medicina de la Universidad de las Illes Balears y Profesor del Máster en Microbiología Avanzada y de Investigación Biomédica. Vocal del Comité Asesor de Vacunas de la CAIB y Presidente de la Academia Médica Balear. Adjunto del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca y Jefe de la Unidad de Virología (Laboratorio de Referencia de la CAIB). Director del Laboratorio de Referencia de la Gripe de la CAIB dentro de la Red de Laboratorios de Gripe de España y Europa ([RELEG](#)) y responsable de los programas de vigilancia y prevención de las Infecciones víricas emergentes. Miembro del Grupo de Estudio de la Gripe (GEG) y del Comité Asesor del Ministerio de Sanidad para la Gripe y virus respiratorios. Investigador en más de 15 Proyectos financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Miembro permanente de la Red de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) desde 2002. Ha realizado más de 600 publicaciones científicas, de ellas 350 artículos (100 en inglés) y más de 250 comunicaciones a reuniones científicas.

REFERENCIAS

- [1] Shaw, L. M. y Palese, P. (2013). "Orthomyxoviridae". En: Knipe, D. M. y Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology (6th)*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia USA. p. 1151-1185.
- [2] Wright, P. F., Neumann, G. y Kawaoka, Y. (2013). "Orthomyxoviruses". En: Knipe, D. M. y Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology (6th)*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia USA. p. 1186-1243.
- [3] Hayden, F. G. y Palese, P. (2002). "Influenza virus". En: Richman, D. D., Whitley, R. J., Hayden, F. G. (eds.). *Clinical Virology (2nd)*. American Society for Microbiology. Washington DC, USA. p. 891-920.
- [4] Webster, R. G. *et ál.* (1992). "Evolution and ecology of influenza A viruses". *Microbiol. Rev.* **56**: 152-179.
- [5] Taubenberger, J. K. y Morens, D. M. (2006). "1918 influenza: the mother of all pandemics". *Emerg. Infect. Dis.* **12**: 15-21.
- [6] Koutsakos, M. *et ál.* (2016). "Knowns and unknowns of influenza B viruses". *Future Microbiol.* **11**: 119-135.
- [7] Lowen, A. C. y Steel, J. (2014). "Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality". *J. Virol.* **88**: 7692-7695.
- [8] Bangert, M. *et ál.* (2017). "Pilot study to harmonize the reported influenza intensity levels within the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System (SISSS) using the moving epidemic method (MEM)". *Epidemiol. Infect.* **145**: 715-722.
- [9] Ortiz de Lejarazu, R. y Tamames, S. (2015). "Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **33**: 480-490.
- [10] Reina, J. (2005). "Inhibidores de la neuraminidasa y su potencial utilización en la pandemia de gripe aviar (Editorial)". *Med. Clin. (Barc.)* **125**: 780-783.

