

## Tema 42. Orthomyxovirus

- A / New Caledonia / 20 / 99 (H1 N1)
- A / Wisconsin / 67 / 2005 (H3 N2)
- B / Malaysia / 2506 / 2004

Esta es la composición de la **vacuna** de la **gripe** para la campaña 2006-07 en el hemisferio norte. Tiene tres cepas de virus y cada año la OMS da la composición, que varía según los virus circulantes del año anterior. Para comprender esta vacuna, vamos a conocer la historia de la gripe, la estructura del virus, sus cambios antigénicos y su epidemiología a continuación.

### **Introducción**

Dentro de la familia *Orthomyxoviridae* están los virus Influenza A, B y C. El tipo A infecta al hombre y a diversos animales tanto salvajes como domésticos dando lugar a epidemias y pandemias de **gripe**. El tipo B es exclusivamente humano, no causa pandemias y las epidemias de gripe son menos frecuentes. El tipo C causa infecciones respiratorias leves. Estudiaremos los 2 primeros.

**Pandemias** de gripe en el siglo XX:

- 1918 - Gripe española.  $2 \cdot 10^7$  muertos. Subtipo H1N1
- 1957 - Gripe asiática. H2N2
- 1968 - Gripe de Hong Kong H3N2
- 1977 - Gripe rusa H1N1 (Vuelve después de 20 años)

La aparición de un nuevo subtipo determina su diseminación y origina una pandemia. ¿Es posible que en los próximos años tengamos una pandemia por el subtipo H5N1, de alta virulencia como agente de gripe aviar?

## Características

### Estructura del virus de la gripe

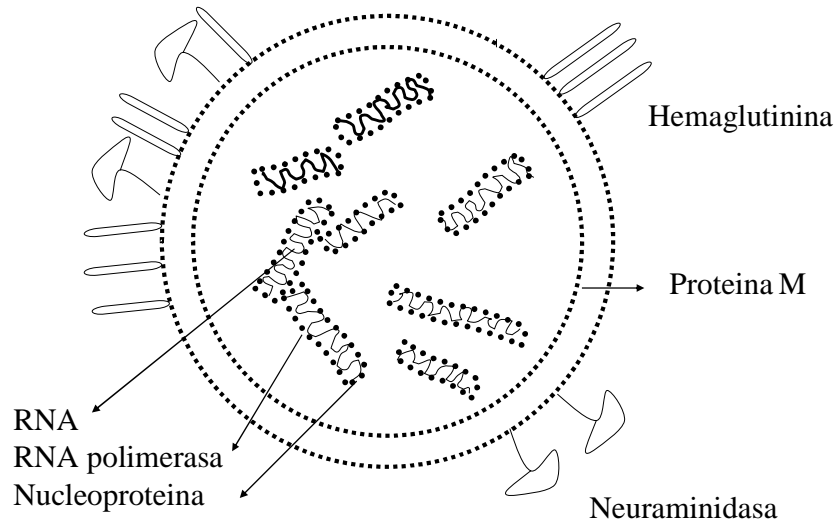


Figura 1. Virus Influenza tipo A.

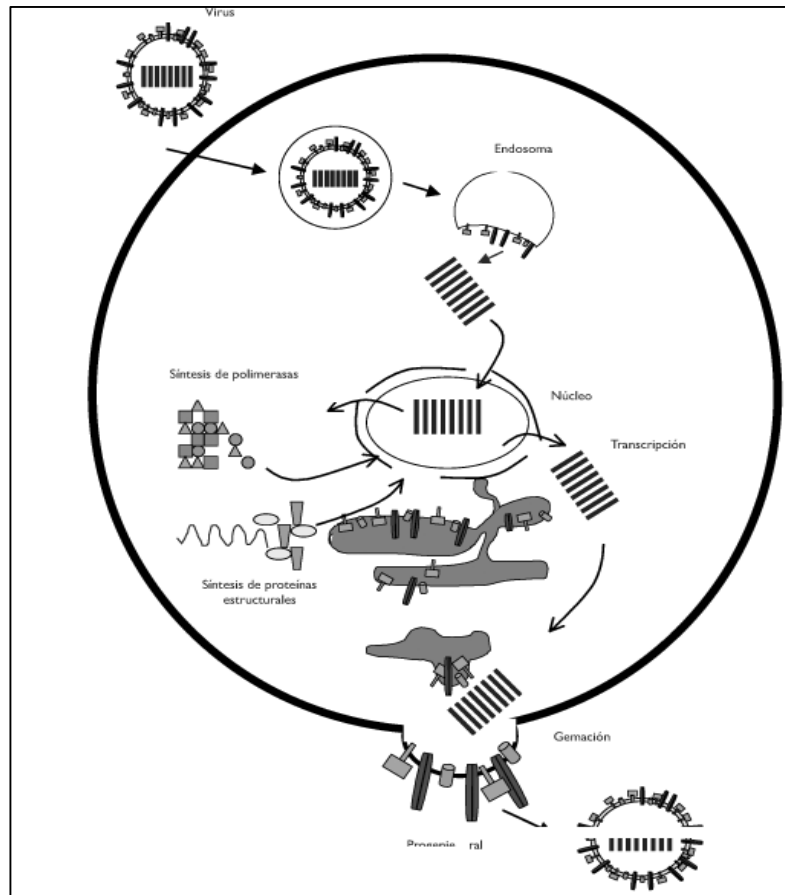
Los virus de la gripe A y B contienen **8 segmentos** de RNA monocatenario de polaridad negativa. Son virus envueltos con proteínas internas (nucleoproteína, proteína de la matriz (M) y RNA polimerasa) y proteínas de membrana (**hemaglutinina H y neuraminidasa N**) (Figura 1).

La proteína **H** es la causante de la unión y penetración del virus en las células y de la fusión de membranas. La proteína **N** le permite atravesar la capa mucosa hasta alcanzar las células epiteliales del tracto respiratorio y permite la liberación de los nuevos viriones. Los anticuerpos dirigidos contra la **H** son protectores y los anti-N disminuyen la diseminación y atenúan la enfermedad.

Los virus de la gripe presentan **antígenos profundos**, nucleoproteína y proteína M, específicos de tipo: A y B. El virus de la gripe de tipo A se clasifica en subtipos en función de sus **antígenos superficiales**, Hemaglutinina y Neuraminidasa. La **nomenclatura** de los virus Influenza incluye en primer lugar el tipo de virus, seguido del huésped de origen en las cepas no humanas, el origen geográfico, el número de cepa y el año de aislamiento, finalmente, en las cepas del tipo A los subtipos en función de la H y de la N, por ejemplo: A/Hong Kong/1/68 (H3N2).

Existen dos tipos de variaciones antigénicas, las **variaciones mayores** (antigenic shift) las cuales se deben a recombinación genética entre virus humanos y animales y dan lugar a nuevas H ó N capaces de infectar al hombre, son por tanto variaciones en el subtipo que suelen a asociarse a pandemias y las **variaciones menores** (antigenic drift) debidas a mutaciones puntuales en los genes de H ó N dentro del mismo subtipo, dan lugar a nuevas cepas y son causantes de las epidemias interpandémicas.

## Ciclo biológico



El ciclo biológico del virus comienza con la unión de la hemaglutinina a los receptores celulares, luego penetra en la célula por endocitosis. Fusión de membranas y decapsidación en el endosoma. Los 8 segmentos del genoma son transportados al núcleo celular y allí se producen 8 ARNm virales, que darán lugar a las proteínas del virión. Además, se producen copias de los 8 fragmentos del ARN viral, que son encapsidadas y transportadas a puntos de la superficie celular donde H y N se incorporan a la membrana celular. La progenie viral es liberada por gemación (Figura2).

## Epidemiología

Muchas especies de animales (aves acuáticas, pollos, cerdos y caballos) tienen sus propios virus de la gripe tipo A. Estos animales actúan como reservorio de fragmentos de ARN, ya que si un virus de aves coinfecta con un virus humano a un huésped, por ejemplo, el cerdo, existe la posibilidad de recombinación, surgiendo un virus con una nueva H y/o N capaz de infectar al hombre. En 1997 una cepa del **subtipo H5N1**, que previamente estaba limitada a los pollos, causó enfermedad en humanos en Hong Kong. En el invierno 2003-2004, esta cepa mató miles de pollos en Asia. Actualmente están documentados por la OMS 330 casos de gripe por H5N1 en humanos, con 202 muertes. La mayoría de los casos han ocurrido en Indonesia, China y Vietnam, algunos en Egipto y Turquía. Aún necesita cambiar para una transmisión más efectiva de humano a humano que pueda dar lugar a una pandemia..

La fuente de infección es habitualmente el enfermo. El virus se encuentra en las secreciones respiratorias desde el periodo de incubación, siendo la contagiosidad máxima en los primeros tres días del cuadro clínico. Pueden existir portadores sanos. La vía de transmisión del virus es directa a través de las microgotas emitidas por las vías aéreas. La baja dosis infectante, su alta concentración en las secreciones y la tos que aparece en el cuadro clínico explican la elevada contagiosidad de la enfermedad.

La gripe se presenta como brote epidémico estacional de forma habitual, también como epidemias polianuales o como pandemias. Las epidemias afectan del 1 al 20% de la población, con baja mortalidad. En las pandemias la tasa de afectación es mayor y se acompaña de una elevada morbimortalidad.

## ***Patogenia e inmunidad***

Tras la inhalación del virus, la neuraminidasa degrada la capa de moco protectora y permite a la hemaglutinina contactar con las células del epitelio respiratorio. Allí puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores y por otros mecanismos de defensa. Si no ocurre así el virus ocasiona un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior. En ocasiones puede llegar a afectar el tracto respiratorio inferior. A pesar de los síntomas sistémicos rara vez se produce viremia.

La inmunidad adquirida se dirige hacia los antígenos superficiales, sobre todo la H. Los linfocitos citotóxicos también intervienen. En la infección natural aparecen anticuerpos locales IgA. La inmunidad que aparece tras la infección o vacunación se expresa solo frente al subtipo y la variante y permanece durante aproximadamente un año.

## **Cuadro Clínico**

La mayoría corresponde a un síndrome gripal no complicado, el cual se caracteriza por un periodo de incubación de 1-2 días y un comienzo habitualmente brusco con fiebre, mialgias, malestar general y tos. Los síntomas suelen durar entre 4 y 8 días, seguidos de un periodo de convalecencia de varias semanas.

La complicación más frecuente es la neumonía, por el virus o bacteriana. El síndrome de Reye, es una complicación rara, que se asocia a la toma de ácido acetilsalicílico. Es un cuadro grave multiorgánico más frecuente en las infecciones por virus Influenza B.

## **Diagnóstico**

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico. Para su confirmación existen pruebas en el laboratorio, por aislamiento del virus mediante cultivo, detección antigénica o seroconversión.

Las muestras respiratorias se deben tomar en las primeras 72 horas desde el comienzo de los síntomas.

El diagnóstico rápido de la enfermedad se puede realizar mediante detección antigénica y amplificación genómica. Hay pruebas rápidas que pueden detectar los tipos A y B en 30 minutos. Los métodos serológicos incluyen test de inhibición de la hemaglutinación, neutralización o fijación de complemento.

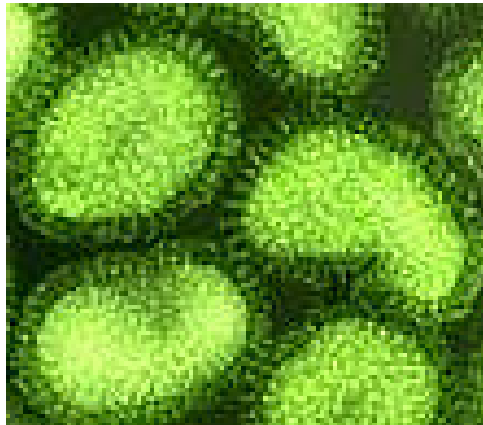


Figura 3. Micrografía electrónica de Virus Influenza

## Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente sintomático. La amantadina y la rimantadina son dos antivíricos activos frente al tipo A, no para el B. De reciente aparición son dos inhibidores de la neuraminidasa que actúan sobre los tipos A y B, zanamivir (por inhalación) y oseltamivir (por vía oral).

El empleo clínico dentro de las primeras 48 horas de inicio del cuadro permite acortar los síntomas y el tiempo en la eliminación del virus en adultos, en niños el efecto es más limitado.

## Profilaxis

Se dispone de dos tipos de vacuna, la más utilizada desde hace años, de virus inactivados, se administra anualmente por vía parenteral. Contiene dos cepas del tipo A y una del tipo B. La OMS da la composición anual. La OMS recoge los datos de las cepas circulantes mediante los centros nacionales y mundiales de la gripe. Se administra en otoño. Debe administrarse a las personas con mayor riesgo de complicaciones, mayores de 65 años, pacientes con enfermedades crónicas pulmonares y cardiovasculares. También a los que pueden transmitir la enfermedad a los de mayor riesgo, principalmente los trabajadores del área de la salud.

Hay una nueva vacuna, aprobada en USA en 2003, con mutantes sensibles a la temperatura. Crecen en la mucosa nasal a 33°C pero no a 37°C, en el tracto respiratorio inferior. Se administran con un nebulizador nasal.

La quimioprofilaxis con amantadina y rimantadina esta indicada en individuos no vacunados de alto riesgo de enfermedad grave en situación de brotes epidémicos de virus A, pero es preferible la vacuna.

Figura 1. Tomada de [www.scielo.unam.mx](http://www.scielo.unam.mx)

Figura 2. Tomado de [www. facmec.unam.mx](http://www.facmec.unam.mx)