

La gripe que nos ocupa...

Una vez más la gripe, pero una gripe mucho más mediática que las anteriores, e incluso mucho más política. Lo cierto es que de esta gripe dicen por ahí que mata (aunque lo hacen todas) y es muchas veces con alevosía, pues se aprovecha de la deficiencia inmunitaria del huésped y de la antigenicidad de la cápsula neumocócica. No se trata de las livianas gripes B o C, sino de una bravía gripe A. Esto lo saben muy bien la Comandante Elena Ballester y el Teniente Coronel Antonio Fe. Elena y Antonio –doy fe de primera mano– hicieron un trabajo excelente cuando el brote de Hoyo de Manzanares, cuya experiencia ahora nos transmiten. También el Teniente Coronel Manrique Marco tuvo una actuación brillante, con un difícil e inesperado caso, dándose la circunstancia de que existen anteriores colaboraciones, así como amistad con Manrique, al igual que con Elena y Antonio.

Los afectados de esta gripe A fallecen mayoritariamente de neumonía por neumococos, más que de otras cosas¹. Ello pudiera deberse a que este virus A (H1N1) alcanza el alvéolo, donde provoca una notable exudación, fácilmente colonizable por el neumococo. La exudación, en sí, podría ya causar la muerte, pese a que la diuresis forzada hace milagros, pero el neumococo añade un componente extra de reactividad macromolecular, a base de grandes complejos antígeno-anticuerpo que pueden dificultar extraordinariamente el intercambio de gases en el alvéolo.

Deberíamos hacer unas pequeñas reflexiones, acordes al estado actual del conocimiento científico, acerca de tres puntos: la fijación del virus a la célula, la transitoriedad de la memoria inmunológica que provoca y por último, pero no menos importante, la relación de transmisibilidad interespecies.

Todos conocemos al ortomixovirus RNA de la gripe, un virus monohebra negativa, helicoidal, destacando –a efectos de entrada y salida celular– dos proteínas espiculadas en su superficie, la Hemaglutinina H (para entrar) y la Neuraminidasa N (para salir). Existen muchas variedades de una y otra, pero solo las H1, 2 y 3, así como las N1 y 2, producen epidemias en el ser humano². La fijación a receptores celulares humanos se hace, en el caso de la H, mediante un enlace alfa 2-6 galactosa con el ácido siálico, a diferencia de la aviar, que utiliza un enlace alfa 2-3³. Es decir, que para que se transmita la gripe aviar al ser humano, el inóculo ha de ser enorme, y aunque así fuera, la transmisión entre personas es, hoy por hoy, prácticamente imposible, debido a esa diferencia microanatómica. Sin embargo, la gripe suina (la del cerdo), se transmite a través de un enlace alfa 1-6, lo que por razón de proximidad la convierte con mucha mayor facilidad en enlace alfa 2-6 (no es lo mismo una diferencia microespacial de tres carbonos que de uno). Es decir, que es mucho más fácil que pase a humanos (y viceversa), se adapte y se transmita entre ellos. Inicialmente, sin duda, necesitaríamos un mayor inóculo (tal vez eso influya en su mayor agresividad inicial), pero luego no. Se han descrito al menos ocho genes implicados en la fijación de H al receptor celular, en el caso de las distintas gripes estudiadas, lo que hace muy difícil el trabajar en la línea de terapias génicas para abortarla. Esto, unido a las mutaciones mayores (shift) y a las derivas antigénicas (drift)⁴, convierte a nuestro virus en una molécula extraordinariamente dinámica (un virus no es más que una

proteína –en el caso gripal fragmentada en ocho helicoides, por eso hablamos de al menos ocho genes responsables– que se protege del medio con una membrana).

La principal consecuencia de todo esto es que los virus, aunque iguales en su composición H y N, se comportan de manera distinta en cuanto a su virulencia. Unos son virus de alta patogenicidad (HPV) y otros, menos agresivos, de baja patogenicidad (LPV)⁵⁻⁶. Esta división es docente, pero no real, pues hay multitud de pasos intermedios entre la máxima y la mínima patogenicidad. Ahora bien, lo cierto es que la patogenicidad suele atenuarse con el transcurso de la epidemia. Por dos razones, que comentaremos. De un lado, tenemos lo que se podría llamar adaptación del virus al modelo de especie huésped, así como la adaptación de la especie huésped al virus. La información adquirida por el MHC de clase II (complejo mayor de histocompatibilidad, constituido por linfocitos, macrófagos y anticuerpos)⁷, hace que sus elementos se adapten al modelo agresor, merced a ínfimas transmisiones que, realmente, se comportan como microvacunas naturales. Del otro lado está nuestro querido planeta tierra, un ser vivo que a todos nos acoge y que evoluciona constantemente en temperatura, higriscopia, vientos... (el clima, en definitiva), difusión de las especies, reglas de azar edafológicas y paleontológicas... La memoria almacenada por los linfocitos es, merced a las características antes dichas (shift-drift)⁸ solamente temporal, porque el virus es muy activo y persiste en sus continuos cambios. Por eso las vacunas siempre son temporales, casi-casi estacionales. Y ello nos obliga a vacunarnos todos los años⁹. Aunque dicen –pese a que no lo argumentan suficientemente– que los nacidos antes de 1957 tenemos cierto nivel de anticuerpos frente a esta gripe A (H1N1), por haber existido una pandemia similar en los años cincuenta. Si verdaderamente existiese la posibilidad de controlar a todos los genes implicados en el proceso de variación (shift-drift), el problema dejaría de existir. Hay ensayos prometedores al respecto, con vacunas génicas mixtas, preventivas y terapéuticas, capaces de bloquear receptores celulares selectivamente (al menos teóricamente), cuya elaboración –a cargo de la propia célula linfocitaria– se podría lograr mediante técnicas de silenciamiento de mensajero (interferencia del RNA, iRNA)¹⁰, lo que provocaría la no fabricación o fabricación defectuosa de la proteína N de salida, por lo que los virus quedarían atrapados dentro de la célula, siendo destruidos por los lisosomas, con sus enzimas.

El virus, sin embargo, todo esto parece «sospechárselo», utilizando los saltos interespecie para protegerse y robustecerse. Es la esencia de la vida: sobrevivir. Muchas especies padecen gripe. Entre otras, pollos, caballos, cerdos, ovejas, patos, codornices, gatos, perros... y toda suerte de mamíferos terrestres y aves. Por eso, la suciedad, el hacinamiento, la insalubridad de algunas granjas de animales, el descontrol de animales enfermos, mezclados con los sanos, y la falta de un censo de especies en casi todos los países, facilitan mucho la transmisibilidad. Y es un error matar animales de una manera indiscriminada, pues eso no solo no soluciona el problema, sino que lo agrava, dado que en muchos países algunos de estos animales son la única fuente de proteínas posible (pollos y cerdos), por lo que si se la quitamos, lo único que conseguiremos, aparte de arruinar-

los, es bajar su capacidad de respuesta inmunológica (por déficit de aporte proteico a la dieta) y, en definitiva, facilitar el incremento de la virulencia del virus. Solo se deben sacrificar los animales muy enfermos, aislando a sus contactos, que deben ser tratados adecuadamente. La vacuna, obtenida mediante genética inversa (se hibrida un virus agresivo con otro no agresivo, obteniéndose un virus resultante inactivado, pero inmunógeno)¹¹, es útil en humanos; pero es una solución cara, especialmente para muchos países en desarrollo, que no pueden pagarla. Aunque debemos tener muy claro que no se pueden poner puertas al campo, que este problema es mundial (una pandemia) y la solución no puede ser local, sino global. De manera que si unos países tienen dinero y otros no, más nos vale ayudar a los que no lo tienen, por la cuenta que nos trae, independientemente de las razones morales y de justicia distributiva que deberían presidir siempre los dictados de nuestras conciencias.

Alcanzado este punto de la prevención de la transmisión del virus, surgen siete preguntas fundamentales, a las que no es fácil responder. Veamos cuáles son.

Primero: ¿Conocemos suficientemente el régimen endémico migratorio de todas las especies salvajes? Porque si no conocemos lo que se mueve, no podremos saber lo que nos puede venir¹².

Segundo: ¿Dónde se atenúa más la virulencia, en las especies salvajes o en las domésticas?¹³ No está nada claro, pues en recientes estudios parece observarse que las infecciones en especies domésticas son mucho más virulentas que las de especies salvajes, contrariamente a la lógica. ¿Será por el hacinamiento? Bien, pues en los corderos no es así, siendo como son el paradigma del hacinamiento. Hay demasiados puntos oscuros.

Tercero: ¿Qué papel difusor juegan los pequeños mamíferos terrestres, como zorro, tejón, ardilla...? ¿Difunden los gatos la enfermedad? ¿Y los otros felinos? Es decir, que sabemos bastante poco del comportamiento animal en la gripe¹⁴.

Cuarto: ¿Es más proclive a mutaciones la secuencia que codifica el H1 o el H5 que la que codifica el H2 o el H7? Es el enredo de los genes, aún no aclarado suficientemente¹⁵.

Quinto: ¿Es conveniente vacunar masivamente al ganado, o por el contrario facilitaremos con ello la deriva antigénica (drift) y escape? A lo mejor, si vacunamos, lo que hacemos es seleccionar cepas agresivas del virus¹⁶.

Sexto: ¿Afectan las mutaciones mayores (shift) a la estabilidad del virus en sus reservorios naturales? Porque a lo peor, el virus cambia de reservorio cada vez que muta (no solo cambia de especie, sino de país, clima...)¹⁷.

Séptimo: ¿Debería ser prescrita la vacuna neumocócica y en qué población?¹⁸ La vacuna frente a los antígenos capsulares es recomendada –como sabemos– en niños y ancianos, así como en algunos enfermos crónicos, pero tal vez, además, convendría indicarla en otros, como personas que vayan a recibir quimioterapia (dos semanas antes de empezar el tratamiento), asmáticos, hiponutridos, celíacos, politraumatizados... ¿Y en las colectividades que trabajan con cierto nivel de hacinamiento: militares, deportistas, estudiantes, bomberos...? Habría que calcular el costo y ver si se puede asumir.

Todo esto nos llevaría a una última pregunta: ¿Merece la pena comerse el coco con esto de la gripe? Yo creo que no excesivamente, lo que no significa que no pensemos en ella y en sus posibles complicaciones¹⁹, no vaya a ser que nos suceda lo que Roberto Koch decía: «cuando un médico va detrás del féretro de su paciente, a veces la causa sigue al efecto».

BIBLIOGRAFÍA

1. Update: novel influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Jun 5; 58(21): 585-9.
2. Garten RJ, Davis CT, Russell CA et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science.* 2009 May 22. [Epub ahead of print]
3. Gambaryan AS, Tuzikov AB, Pazyrina GV et al. 6-sulfo sialyl Lewis X is the common receptor determinant recognized by H5, H6, H7 and H9 influenza viruses of terrestrial poultry. *Virology.* 2008 Jul 24; 5: 85.
4. Hampson AW, Mackenzie JS. The influenza viruses. *Med J Aust.* 2006 Nov 20; 185(10 Suppl): S39-43.
5. Rumschlag-Booms E, Guo Y, Wang J et al. Comparative analysis between a low pathogenic and high pathogenic influenza H5 hemagglutinin in cell entry. *Virology.* 2009 Jun 10; 6(1): 76. [Epub ahead of print].
6. Mahony JB, Hatchette T, Ojkic D, et al. Multiple PCR tests sentinel the appearance of pandemic influenza viruses including H1N1 swine influenza. *J Clin Virol.* 2009 Jun 6. [Epub ahead of print].
7. Ito T, Nishiyama C, Nakano N et al. Roles of PU.1 in monocyte – and mast cell – specific gene regulation: PU.1 transactivates CIITA pIV in cooperation with IFN- γ . *Int Immunol.* 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]
8. Chen J, Deng YM. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemics. *Virology.* 2009 Mar 13; 6:30.
9. Schwartz B, Wortley P. Mass vaccination for annual and pandemic influenza. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006; 304:131-52.
10. Lieberman J, Song E, Lee SK, Shanker P. Interfering with disease: opportunities and roadblocks to harnessing RNA interference. *Trends Mol Med.* 2003 Sep; 9(9): 397-403.
11. Treanor J. Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med.* 2004 Jan 15; 350(3): 218-20.
12. Lecompte E, Aplin K, Denys C et al. Phylogeny and biogeography of African Murinae based on mitochondrial and nuclear gene sequences, with a new tribal classification of the subfamily. *BMC Evol Biol.* 2008 Jul 10; 8: 199.
13. Jeong OM, Kim MC et al. Experimental infection of chickens, ducks and quails with the highly pathogenic H5N1 avian influenza virus. *J Vet Sci.* 2009 Mar; 10(1): 53-60.
14. Takemae N, Parchariyanon S, Damrongwatanapokin S et al. Genetic diversity of swine influenza viruses isolated from pigs during 2000 to 2005 in Thailand. *Influenza Other Respi Viruses.* 2008 Sep; 2(5): 181-9.
15. Gallaheer WR. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. *Virology.* 2009 May 7; 6: 51.
16. I. Capua, D.J Alexander. Avian influenza vaccines and vaccination in birds. *Vaccine.* 2008 Sep 12; 26 suppl 4: D70-3.
17. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine.* 2008 Sep 12; 26 Suppl 4: D45-8.
18. Fefferson T. Pneumococcal vaccines: confronting the confounders. *Lancet.* 2009 Jun 13; 373(9680): 2008-9.
19. Fitzpatrick M. Swine flu panic. *Br Gen Pract.* 2009 Jun; 59(563): 457.

Francisco Hervás Maldonado

Teniente Coronel Médico

Excellence in Health Care Prize 2005