

Protección heteróloga con influenza aviar H1N1 y H1N2 frente a influenza aviar H5N1 muy patogénica

Dr. José Uberos Fernández

Profesor Titular de Universidad acreditado.
Universidad de Granada

Ultima revisión: 17 de Diciembre de 2012

En el transcurso del pasado siglo se han venido produciendo pandemias de gripe coincidiendo con variaciones mayores en los antígenos del virus. En la epidemia de 1918, mal llamada "gripe española" se registró una tasa cruda de mortalidad de 218 casos por 100.000 habitantes; esa epidemia coincidió con la aparición de la variante H1N1 de influenza A. Posteriormente, en 1957 la aparición de la variante H2N2 de influenza A dio lugar a la epidemia de "gripe asiática". Hoy se tiene la certeza de que la variante H1N1 fue en realidad una cepa aviar adaptada a humanos. Aunque existen otras variantes de gripe aviar que se han propuesto como candidatas para originar una pandemia como la H7N7 o la H9N2. Existen algunas características de la variante H5N1 de la gripe aviar que la identifican como candidata a originar una pandemia de gripe en los próximos años (1).

- La variante H5N1 y varias sublíneas de ella derivada son endémicas en aves y altamente patogénica.
- Las poblaciones humanas son inmunológicamente vírgenes a las variantes del virus de la gripe H5N1.
- La mortalidad en humanos por H5N1 esta cercana al 50%.

Se ha demostrado la posibilidad de transmisión desde las aves a humanos, aunque la transmisión por el momento entre humanos es poco eficiente.

El factor de riesgo de mas peso reconocido en la actualidad es el contacto estrecho con aves. Esta demostrado que el virus de la gripe H5N1 puede afectar también a otros mamíferos como perros o gatos. El periodo de incubación es de 2 a 5 días. En el momento actual el desarrollo de una epidemia por H5N1 supone que el virus ha mutado y se ha hecho mas infectivo entre humanos que las variantes actuales. La sustitución de aminoácidos en la proteína básica 2 polimerasa (PB2) se ha relacionado con la adaptación del virus a mamíferos, replicación en el ratón a las temperaturas habituales en el tracto respiratorio. Las células diana para replicación del virus H5N1 son los macrófagos y los neumocitos tipo 2 de los alveolos, Se ha sugerido que la replicación del virus en células del aparato gastrointestinal es posible.

Los hallazgos anatomopatológicos tras la infección por H5N1 incluyen lesión alveolar difuso con formación de membrana hialina, infiltrados linfoplasmocitarios intersticiales, bronquiolitis con metaplasia escamosa y congestión pulmonar con grados variables de hemorragia.

La mortalidad por H5N1 observada hasta el momento es mayor e personas de 10 a 19 años de edad y algo inferior en personas mayores de 50 años lo que se ha querido ver como a existencia de cierta inmunidad cruzada con contactos anteriores de virus de la gripe inmunológicamente próximos. I. Leroux-Roels, y cols. (2); han podido demostrar la inmunogenicidad cruzada entre diferentes clados del virus de la gripe H5N1 filogenéticamente próximos. Así, la vacunación frente a la cepa de clado 1: A/vietnam/1194/2004 confiere inmunidad frente a otras cepas de los clados 2.2 (A/turkey/Turkey/1/2005) y 2.3 (A/Anhui/1/2005).

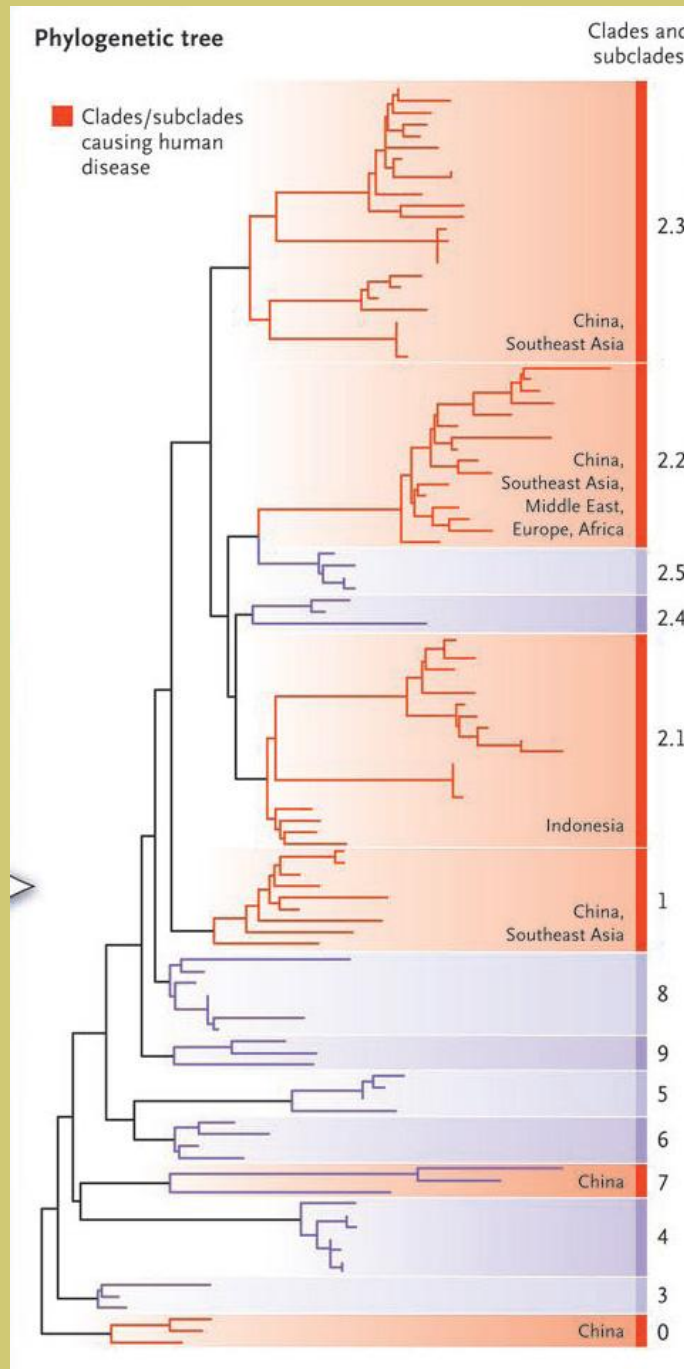
La determinación de laboratorio de gripe por H5N1 se hace con técnicas de PCR, estas técnicas pueden dar el diagnóstico en 4 horas y permiten determinar si el virus ha sufrido alguna variación genética mayor.

El desarrollo tradicional de vacunas frente a la gripe requiere el cultivo del virus en huevos embrionados. La inoculación de los huevos con H5N1 origina la muerte de los embriones de pollo antes de que se alcance un crecimiento viral adecuado. Por este motivo, el

desarrollo de una estrategia adecuada de cultivo del virus requiere conseguir cepas menos virulentas de H5N1.

Este objetivo se a conseguido eliminando de la secuencia de hemaglutinina un aminoácido polibásico, seguido de la inserción de esta hemaglutinina modificada en la cepa no patógena A/PR8/34; de esta forma se pretende que el virus crezca en huevos embrionados y exprese la hemaglutinina H5. La capacidad de producción mundial de hemaglutinina por los diferentes laboratorios de vacuna trivalente de la gripe es en la actualidad de 400 millones de dosis al año, capacidad ridícula si se estima la posibilidad de producir vacuna ante una hipotética pandemia de gripe que afectaría a una población de 6.5 billones de personas. Se ha ensayado la inmunogenicidad y seguridad de diferentes dosis de hemaglutinina; el objetivo es

conseguir una vacuna inmunógena utilizando la mínima cantidad de hemaglutinina, para ello se han ensayado otros adyuvantes diferentes al hidróxido de aluminio como el MF59 y el AS03, que son diversas suspensiones de aceite en agua y que potencian la respuesta inmunológica frente a H5N1. Las vacunas que han solicitado licencia ante la Agencia Europea del Medicamento, como 'Prepandrix' con indicación de vacunación en situación de pre-pandemia, incorporan tan sólo 3.8 mcg de hemaglutinina frente a H5N1.



Los virus de la influenza A pueden infectar a una gran variedad de especies animales incluyendo, pájaros, cerdos y humanos. La influenza aviar, altamente patogénica continua ocasionando grandes pérdidas económicas en diversos países a través de sus serotipos H5N2 y H7N3 en Norteamérica y con el H5N1 en Asia, África y Europa. H5N1 es zoonótica y puede ocasionar enfermedad grave en humano o incluso la muerte, considerándose el candidato mas probable de la próxima pandemia de gripe. La demostración de que H5N1 a través de varias mutaciones genéticas puede transmitirse entre hurones, ha disparado las alarmas en este sentido. El reservorio para el H5N1 son las aves salvajes donde circula la hemaglutinina H1 a H17 (recientemente se ha descubierto un Influenza A H17 en murciélagos) y

neuraminidasa (N1 a N9). En aves, el virus influenza con baja patogenicidad (LPAI) se replica pero no origina enfermedad grave; sin embargo el virus de influenza aviar altamente patogénico puede evolucionar desde los subtipos H5 y H7 y originar virus con alta

patogenicidad (HPAI). Cnfon y cols. (3), observan que las aves expuestas a cepas LPAI de influenza (H1N1 o H1N2) desarrollan formas menos graves tras ser infectadas con cepas HPAI (H5N1). La inhibición del virus se realiza en ausencia de anticuerpos neutralizantes específicos, lo que indicaría que otros anticuerpos diferentes a los neutralizantes. Los anticuerpos frente a neuraminidasa previenen la liberación de nuevas partículas virales. Teóricamente las aves preinfectadas con influenza H1N1, podrían ver restringida la replicación de influenza H5N1, en virtud de los anticuerpos anti H1 circulantes. La mortalidad en aves infectadas con H5N1 es próxima al 100%. Cnfon y cols. (3), han demostrado que es posible una inmunidad protectora en aves en ausencia de anticuerpos específicos neutralizantes.

Dr. José Uberos Fernández
Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio.

REFERENCIAS

- (1) bdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de J, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008 Jan 17;358(3):261-73.
- (2) Leroux-Roels I, Bernhard R, Gerard P, Drame M, Hanon E, Leroux-Roels G. Broad Clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS ONE* 2008;3(2):e1665.
- (3) Nfon C, Berhane Y, Pasick J, Embury-Hyatt C, Kobinger G, Kobasa D, et al. Prior Infection of Chickens with H1N1 or H1N2 Avian Influenza Elicits Partial Heterologous Protection against Highly Pathogenic H5N1. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51933.