

20/01/2017

Pacientes con gripe A: hacia la medicina personalizada



Los marcadores biológicos, las terapias adyuvantes precoces o los anticuerpos monoclonales podrían ser estrategias positivas para el tratamiento futuro de los pacientes con gripe A. En el siguiente artículo, los autores explican la fisiopatología de esta infección, que provoca respuestas muy diversas entre los afectados, y apuestan por la medicina personalizada para optimizar su tratamiento.

Istock/Katarzyna Bialasiewicz

La era del tratamiento general y estándar se acaba y se instaura con determinación el tratamiento optimizado e individualizado. Estamos en la generación "ómica", adaptando nuestra práctica clínica desde la genómica a la genómica funcional y la "medicina de precisión" y aplicando la variabilidad individual en estrategias de prevención y tratamiento.

Respuesta inmunitaria inducida por el virus de la gripe A

La pandemia de gripe A del año 1918 y la acaecida en el año 2009 tuvieron gran repercusión en la población joven. Siete años después de la última, esta infección continúa siendo causa de complicaciones y bajas laborales, así como de ingreso en las unidades de cuidados intensivos, registrándose un fallecimiento por cada cuatro ingresos.

El virus de la gripe A, al entrar en contacto con el huésped, activa una respuesta inflamatoria de intensidad variable que evoluciona a insuficiencia respiratoria grave en algunos pacientes, relacionada con una respuesta inflamatoria exagerada.

Es lógico pensar que si se produce una respuesta inflamatoria exagerada, causante de las potenciales complicaciones, el tratamiento con antiinflamatorios resulte una opción razonable. Sin embargo, no es satisfactorio para todos los pacientes.

Debemos pensar entonces: ¿por qué algunos pacientes responden exageradamente y otros no? ¿Por qué unos presentan súperinfecciones y otros no? ¿Por qué unos, a pesar del tratamiento antiviral, evolucionan mal y otros no? Aproximándonos a la fisiopatología de la infección por la gripe podremos entender las futuras perspectivas para la optimización del tratamiento.

La infección por el virus de la influenza A (IAV) de las células del tracto respiratorio induce una respuesta inmune innata pro-inflamatoria mediante el reconocimiento del material genético viral, activándose la respuesta antiviral.

Si la respuesta se perpetúa puede ser perjudicial para el huésped. Esta respuesta debe ser también moderada, ya que si existe una respuesta anti-inflamatoria no controlada, el huésped puede quedar en una situación que posibilite la infección por otros patógenos. Lo ideal es el adecuado equilibrio pro-inflamatorio y anti-inflamatorio.

Por otra parte, múltiples estudios han descrito la obesidad y el embarazo como factores de alto riesgo para la infección por IAV. Además de los trastornos respiratorios, los pacientes obesos pueden presentar alteraciones inmunológicas. Esto se debe a que el tejido adiposo es un órgano endocrino de primer orden y pueden interactuar con el sistema inmunitario modificando su respuesta.

El alto riesgo en las mujeres embarazadas responde a factores como la obesidad, la diabetes mellitus y el asma. Entre los factores intrínsecos cabe destacar la inmunomodulación propia que se lleva a cabo a nivel placentario y sistémico para poder albergar el feto y que la gestación llegue a término. Para ello hay una supresión del sistema inmune celular, parte sustancial en la respuesta contra infecciones víricas. Se añaden las adaptaciones cardiorrespiratorias que se producen durante la gestación, sobre todo en el segundo y tercer trimestre. Los cambios endocrinos, muchos de ellos relacionados con el desarrollo de diabetes gestacional, se han visto relacionados con mayor susceptibilidad a la infección por virus de la gripe. Durante la gestación se ha observado, como en los obesos, niveles bajos de adiponectina, relacionados a su vez con la diabetes gestacional. El mejor mecanismo de prevención de complicaciones relacionadas con la gripe es la vacunación sistemática a cualquier edad gestacional.

Biomarcadores de gravedad y modulación de respuesta inmune

En ocasiones, la evolución es incierta, con resultados que pueden llegar a ser catastróficos, y el diagnóstico clínico no es suficiente para anticiparse y tomar las decisiones necesarias. De ello surge la necesidad de disponer de marcadores biológicos, bien dependientes del huésped o del patógeno, que nos predigan la gravedad y el riesgo de mortalidad de un paciente. El desarrollo de un marcador biológico que marcara la gravedad de la infección causada por IAV y que se obtuviera de forma rápida aportaría un beneficio sustancial.

Restablecer o mejorar la respuesta inmunitaria puede aumentar la resistencia a la infección, reducir su gravedad o acortar el período de recuperación. El papel de las terapias inmunosupresoras adyuvantes en la neumonía se está evaluando. Las estatinas han demostrado actividad antiinflamatoria y efectos negativos sobre la replicación vírica. En cambio, el uso de esteroides, antiinflamatorio ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria, no ha demostrado ser útil en la neumonía causada por gripe A.

Conclusión

Es esencial encontrar marcadores con la capacidad de predecir un alto riesgo de complicaciones y mortalidad. Necesitamos predictores de la respuesta del huésped y modificar las estrategias clásicas hacia la proteómica y transcriptómica. En la infección grave por IAV, la muerte es resultado de la desregulación de la respuesta inmune. Las terapias antiinflamatorias centradas en la modulación de esta respuesta en todos los pacientes no han sido satisfactorias. Las terapias adyuvantes precoces y los anticuerpos monoclonales representan estrategias futuras prometedoras para mejorar la supervivencia en la neumonía por gripe A.



Secuencia de activación inflamatoria debida al virus de la influenza A (IAV) y su evolución en neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En la parte superior (1) posibilidades de biomarcadores de gravedad en la infección por IAV. En la parte inferior (2) efecto de la vacunación, tratamiento convencional con antivirales y soporte respiratorio y hemodinámico en UCI. Posibilidades de nuevas perspectivas de tratamiento que modulen la respuesta inflamatoria, generalmente o específicamente, y la administración de anticuerpos monoclonales (figura modificada de la referencia 1 con permiso de los autores).

Jordi Rello (1), Blanca Valenzuela (2), Francisco Valenzuela (3), J.F.Rodríguez-Gutiérrez (3)

(1) Departamento Medicina UAB, Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR) y CIBERES

(2) Departamento Medicina UAB y Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario German Trias i Pujol

(3) Hospital Universitario de Jerez

Referencias

Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Rello J. **Personalized medicine in severe influenza**. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016 Jun;35(6):893-7.

Rello, J. **Theranostics in severe influenza**. *Lancet Respir Med* 2017. Published Online January 13, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30005-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30005-X).

[View low-bandwidth version](#)