

COLABORACIONES EN CIENCIAS DE LA NATURALEZA

EL VIRUS DE LA GRIPE A

Los virus de la gripe constituyen una seria y continuada amenaza para la humanidad y diversas especies animales. La enfermedad que provoca produce miles de muertes humanas anuales y cuantiosas pérdidas económicas en ganadería. La gripe es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa, de incidencia global, que afecta a todos los grupos de edad y puede ocurrir de forma reiterada. Puesto que las aves acuáticas constituyen su reservorio natural, y muchas otras especies pueden también ser infectadas, los virus de la gripe no se pueden erradicar. Por tanto, la enfermedad continuará reemergiendo una y otra vez en el futuro. De ahí la importancia de conocer bien a estos virus y de desarrollar estrategias adecuadas para controlar la enfermedad que producen.

UNOS VIRUS MUY VARIABLES

Los virus de la gripe son virus RNA de genoma segmentado y polaridad negativa. Pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos distintos: A, B y C en base a diferencias genéticas y antigénicas [1]. El virión posee una membrana que contiene dos glicoproteínas de superficie: la Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA), frente a las que se dirige principalmente la respuesta inmune del organismo infectado. Una tercera proteína transmembrana, la proteína M2, constituye un canal iónico que participa en el proceso de desensamblaje del virus. La proteína matriz (M1) es la proteína viral más abundante y forma una capa proteica bajo la membrana viral. En el interior se encuentran los complejos de ribonucleoproteína (RNP), constituidos por las tres subunidades de la polimerasa viral (proteínas PA, PB1 y PB2), la nucleoproteína (NP) y los segmentos de RNA viral. El genoma del virus está formado por 8 segmentos de RNA (7 en el caso del virus de la gripe del tipo C). Cada segmento codifica el gen de una de las proteínas virales (algunos segmentos codifican dos proteínas) (Figura 1).

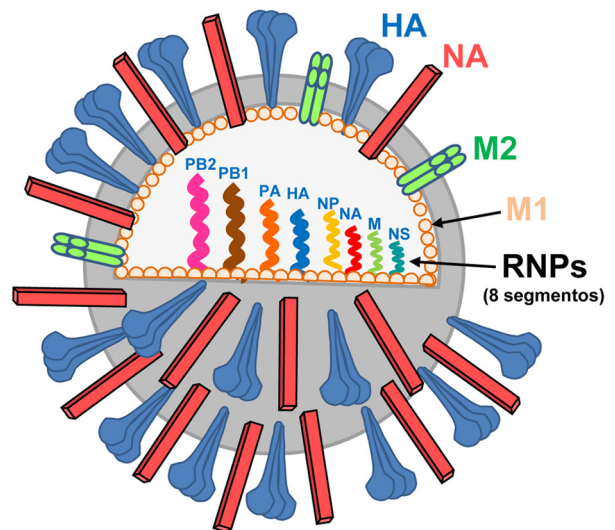


Figura 1. Esquema de una partícula del virus de la gripe.

Los virus de la gripe de los tipos B y C circulan casi exclusivamente en humanos, mientras que los virus de la gripe tipo A infectan una amplia variedad de aves y mamíferos. Dentro del tipo A, los virus se clasifican en distintos subtipos en base a la antigenicidad de las dos glicoproteínas de superficie: HA y NA. En la actualidad se conocen 18 subtipos serológicos distintos de la proteína HA, H1 a H18, y 11 de la proteína NA, N1 a N11 (la respuesta inmune dirigida frente a uno de los subtipos no protege frente a los demás). En las aves acuáticas, los hospedadores naturales del virus, circulan cepas de todos los subtipos conocidos (todas las combinaciones posibles de las proteínas HA y NA), mientras que en mamíferos y aves de corral sólo se encuentran virus de ciertos subtipos, que han logrado traspasar la barrera entre especies. Los virus de la gripe humanos aislados en el último siglo están restringidos a 3 subtipos de HA y 2 de NA: virus H1N1, H2N2 (que circularon entre 1957 y 1968), H3N2 y H1N2. En cerdos circulan virus estrechamente emparentados con los humanos, de los mismos subtipos: H1N1, H3N2 y H1N2. En caballos circulan virus de los subtipos H7N7 y H3N8. En las aves de corral circulan virus de diversos subtipos, los más problemáticos por su peligrosidad para el hombre son los que contienen la proteína HA de los subtipos H5, H7 y H9. También se han aislado virus de la gripe de diversos mamíferos marinos como focas, delfines y

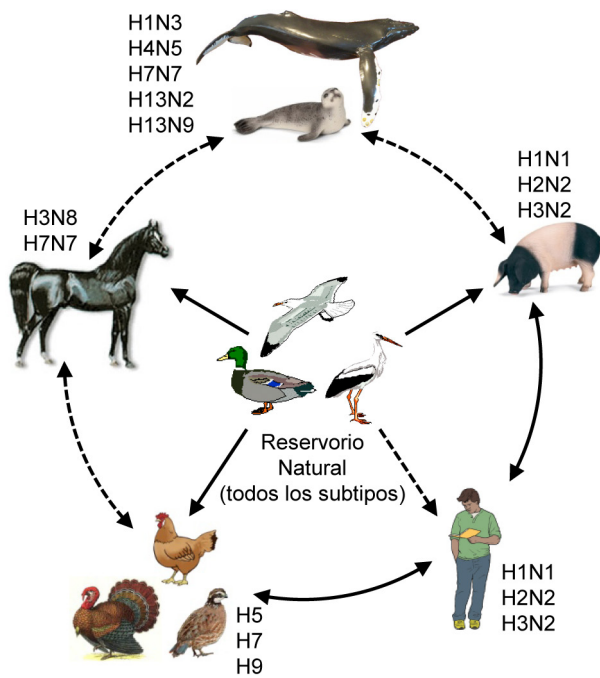


Figura 2: Ecología del virus de la gripe. Las aves acuáticas son el reservorio natural del virus de la gripe. Ocasionalmente, algunos virus se transmiten a otras especies de aves y mamíferos.

ballenas encuadrados en varios subtipos: H7N7, H4N5, H13N2, H13N9 y H1N3 (Figura 2) [1].

Dos mecanismos dan cuenta de la gran variabilidad antigénica de estos virus. En primer lugar los virus de la gripe, como todos los virus RNA, presentan una alta tasa de mutación durante su replicación. Esto se traduce en la acumulación gradual de mutaciones en las proteínas de membrana HA y NA. Este fenómeno se conoce como deriva antigénica (*"antigenic drift"*) y es el responsable de las epidemias anuales de gripe (es decir, la conocida como gripe estacional). La consecuencia es que las cepas que circulan cada temporada son ligeramente distintas de sus antecesoras que circularon la temporada anterior (aunque pertenecientes al mismo subtipo), y esto permite a los virus evadir, al menos en parte, la respuesta inmune inducida en la población por las cepas del año anterior. Esta es la razón por la que el virus de la gripe puede reinfectar una y otra vez a las personas, y es lo que hace necesaria la reformulación de las vacunas todos los años, para adaptarlas a los virus circulantes cada temporada.

Un tipo de cambio más drástico (*"antigenic shift"*) ocurre cuando se produce, o bien la transmisión directa de una cepa no humana del virus de la gripe al hombre, o bien cuando surge una nueva variante viral a partir del intercambio de segmentos de RNA viral (*"genetic reassortment"*) entre dos virus distintos (por ejemplo uno

humano y otro aviar) que han infectado una misma célula. Si los nuevos virus incorporan genes de HA o NA de subtipos distintos a los que habían circulado hasta entonces en la población humana, y presentan además una elevada virulencia, podrán propagarse sin control en una población inmunológicamente virgen, provocando pandemias de gran impacto (Figura 3).



Figura 3: Efectos de la pandemia provocada por el virus de la gripe H1N1 de 1918.

ECOLOGÍA DEL VIRUS DE LA GRIPE

El virus de la gripe se encuentra en equilibrio evolutivo con las aves acuáticas (patos, aves litorales, gaviotas, etc.) [1], es decir, se propaga en las mismas sin causar enfermedad ni signos clínicos aparentes. La adaptación del virus a aves que realizan migraciones a grandes distancias es una estrategia evolutiva que le permite una amplia diseminación geográfica sin coste para su hospedador. Solamente tras la transmisión y adaptación a mamíferos o aves de corral, el virus se convierte en un patógeno causante de enfermedades.

En las aves acuáticas el virus de la gripe replica principalmente en el intestino, dando lugar a la excreción de gran cantidad de virus en las heces. Por lo tanto, entre las aves acuáticas la vía más común de transmisión es la orofecal mediante agua contaminada por las heces. Sin embargo, una vez producida la transmisión a otras especies (aves domésticas o mamíferos), la propagación del virus de la gripe es principalmente por vía respiratoria.

Los virus probablemente requieren cambios genéticos para propagarse desde su reservorio natural en aves acuáticas a otras especies. La selección de dichos cambios se ve facilitada en situaciones en que múltiples especies de aves y mamíferos se concentran muy próximas

entre sí, como ocurre en los mercados de animales vivos en países asiáticos [2]. No está claro si los virus de la gripe pueden transmitirse directamente desde las aves acuáticas silvestres a los mamíferos, incluido el hombre. Se sabe que los pollos no son susceptibles a la mayoría de los subtipos virales de baja patogenicidad, incluidas las cepas H5 y H7 no patogénicas, sin mediar una adaptación previa, por lo que parece necesario el concurso de hospedadores intermedios. Se ha sugerido que el escenario de transmisión de los virus de la gripe al hombre podría seguir esta secuencia: aves acuáticas silvestres → aves acuáticas domésticas → codorniz/cerdo → pollo → humano (Figura 4) [3]. Todas estas especies de aves y mamíferos se pueden encontrar en los mercados de animales vivos que se ven periódicamente involucrados en brotes de gripe altamente patógena.

El cerdo juega un papel crucial en la transmisión del virus de la gripe entre especies [4]. Los cerdos son susceptibles a prácticamente todas las cepas del virus de la gripe aviar que afectan a aves de corral en infecciones experimentales, incluidas las cepas altamente patógenas del subtipo H5N1. Por otro lado, también son susceptibles a las cepas que circulan entre humanos, puesto que los virus porcinos y humanos son similares y pasan de una especie a otra con relativa facilidad. Esto se debe a que las células de la tráquea porcina poseen receptores adecuados tanto para los virus de la gripe aviar (ácido siálico con anclajes α -3), como para las cepas humanas (ácido siálico con anclajes α 2-6). Por esta razón, ambos tipos de virus pueden infectar simultáneamente las mismas células en la tráquea porcina, pudiendo originarse así nuevas variantes virales por reorganización genética (virus que contienen combinaciones de genes nuevas por mezcla de segmentos de RNA viral procedentes de dos virus parentales distintos, aviar y humano), con potencial pandémico. De hecho, los estudios filogenéticos y seroarqueológicos sugieren la implicación del cerdo en el surgimiento de las cepas causantes de las pandemias humanas del siglo XX: el virus H1N1 de 1918, H2N2 de 1957 y H3N2 de 1968 [3].

Desde 1997 se han documentado casos de transmisión directa del virus entre el pollo y el hombre, lo que indica que no es indispensable la adaptación previa al cerdo para el paso de la gripe aviar a humanos. Sin embargo, en distintos casos de brotes de gripe aviar que han provocado mortalidad en humanos, como los de Holanda en 2003 (virus H7N7), o los del sureste asiático y Turquía desde 2005 (H5N1), se detectó también paralela-

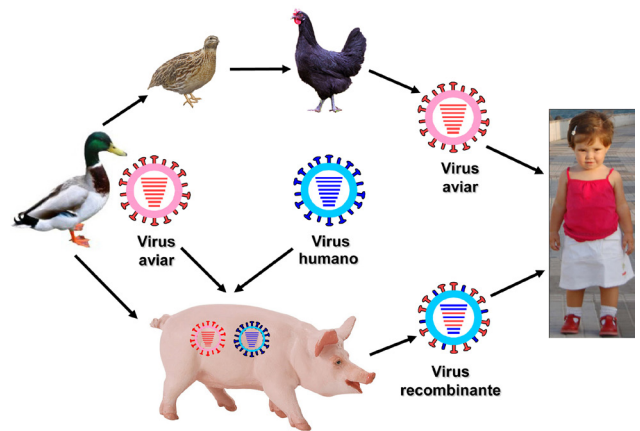


Figura 4: Posibles vías de transmisión de virus de la gripe aviar, desde las aves acuáticas silvestres al ser humano.

mente la transmisión de los mismos virus a cerdos. Es importante señalar que estos virus, muy peligrosos para el hombre, no provocan enfermedad aparente en los cerdos, por lo tanto la transmisión del virus a estos animales puede pasar fácilmente inadvertida si no existe una vigilancia adecuada. Esto plantea la posibilidad de que dichos virus pudieran llegar a adaptarse a circular en los cerdos y posteriormente transmitirse a humanos.

PANDEMIAS

Durante el siglo XX se produjeron cuatro pandemias de gripe. La más devastadora fue la conocida como “gripe española” del año 1918 [5]. Se estima que en el período 1918-1919, el virus infectó a un 30% de la población mundial, provocando una tasa de mortalidad próxima al 2%. Esto significa que entre 20 y 50 millones de personas murieron como consecuencia de la pandemia, muchas más que las 9 millones de muertes provocadas por la Primera Guerra Mundial, que entonces finalizaba. Este episodio está considerado como uno de los mayores desastres de la historia de la humanidad y es la enfermedad infecciosa que más víctimas ha causado en un período de tiempo tan corto. Así, su impacto en menos de dos años fue muy superior al provocado por la peste negra durante todo un siglo en la edad media o al causado por el SIDA durante más de 30 años. A pesar de su nombre, el virus probablemente se originó en China (al igual que las otras grandes pandemias de gripe). La enfermedad se propagó simultáneamente por Asia, Europa y Norte América. El nombre con el que ha pasado a la historia se debe a que en España, país no implicado en la Primera Guerra Mundial, la prensa del momento reflejó sin censuras los estragos causados por la enfermedad, mientras que en el resto

de países de Europa y América esta información se ocultó para evitar la desmoralización de las tropas.

Clínicamente, la gripe de 1918 presentó una sintomatología y curso similares a los de la gripe de otros años. Sin embargo, resultó diferente en ciertos aspectos clave. En primer lugar, causó tasas de mortalidad mucho más elevadas, provocando la muerte de entre el 2 y el 20% de los infectados, según los datos registrados de diferentes brotes, frente a las tasas usuales inferiores al 0,1% de la gripe estacional. Además, la mortalidad afectó de manera inusual a adultos jóvenes. El 99% de la mortalidad atribuible a la gripe de 1918 se centró en personas menores de 65 años, y la mitad en personas entre 20 y 40 años, cuando normalmente, el 80-90% de las muertes relacionadas con la gripe afectan a personas mayores de 65 años (Figura 5).

En 2005, culminando un trabajo de 15 años, el genoma del virus H1N1 causante de la gripe española fue secuenciado completamente, a partir de muestras históricas conservadas en parafina, u obtenidas a partir de una víctima de la pandemia enterrada en el *permafrost* de una población Inuit de Alaska [5]. Esto hizo posible la reconstrucción del virus de la gripe de 1918 mediante técnicas de manipulación genética (genética reversa) [6]. Naturalmente, la polémica estuvo servida: la manipulación del virus en el laboratorio es la única forma que puede permitir comprender las causas de su gran virulencia (que guarda paralelismos con los virus aviares H5N1 altamente patogénicos actuales), eventualmente abriendo perspectivas para el desarrollo de vacunas y antivirales eficaces. Pero al mismo tiempo, la *resurrección* de un patógeno tan peligroso presenta evidentes riesgos potenciales.



Figura 5: Medidas de prevención frente a la gripe de 1918.

Los virus H1N1 descendientes del de 1918 continuaron circulando hasta finales de los años 50. Su impacto sobre la salud pública se redujo drásticamente debido a su menor virulencia y a la generalización de la inmunidad frente al virus en la población humana. En el año 1957 irrumpió la "gripe asiática", de subtipo H2N2, que continuó circulando hasta la aparición del siguiente virus pandémico en el año 1968 en Hong Kong (subtipo H3N2). Los estudios indican que ambos virus pandémicos se originaron por reorganización genética entre virus aviares y humanos, que pudo producirse en cerdos. Afortunadamente, los virus causantes de ambas pandemias no eran especialmente virulentos, si bien su irrupción provocó incrementos de mortalidad debido a la ausencia de inmunidad previa frente a los nuevos subtipos virales en la población mundial. Se estima que el virus H2N2 de 1957 provocó más de 2 millones de muertes en todo el mundo y el virus H3N2 de 1968 entorno a 1 millón (frente a las 250.000-500.000 que provoca anualmente la gripe estacional "normal"). Finalmente, en 1977 apareció la "gripe rusa". Se trataba de un virus H1N1 muy similar a los que circulaban a finales de los años 50. Su origen más probable sería el escape accidental de un virus mantenido en un congelador de laboratorio durante dos décadas. Los efectos de este virus fueron considerablemente menores que los provocados por los virus pandémicos anteriores, debido a la presencia de inmunidad frente a él en las personas mayores de 20 años. Desde entonces circulan en la población humana virus de los subtipos H3N2 y H1N1.

EL VIRUS DE LA GRIPE AVIAR H5N1

Las primeras infecciones en humanos con el virus de la gripe aviar H5N1 ocurrieron en 1997 en Hong Kong, enclave situado en una encrucijada de rutas comerciales entre Oriente y Occidente, idóneo para la aparición y diseminación global de nuevas enfermedades infecciosas (1968 gripe pandémica H3N2; 1997-2003 gripe aviar H5N1; 2003 virus SARS). Los cambios socio-económicos operados en China en los últimos años habían propiciado un gran aumento del consumo de carne, que se tradujo en un incremento exponencial de las poblaciones de aves domésticas y cerdos, aumentando paralelamente el riesgo de transmisión de enfermedades zoonóticas. Por otro lado, algunas prácticas tradicionales, como la cría de patos domésticos en arrozales para el control de insectos y la eliminación de restos vegetales, facilitaron la transmisión del virus entre aves silvestres y domésticas.

El virus H5N1 de 1997 provocó una alta mortalidad en pollos y humanos (6 de 18 personas infectadas). Los brotes afectaron a granjas y mercados de aves vivas donde personas, aves de corral, patos domésticos y cerdos están en estrecho contacto (Figura 6). El virus causante de los brotes estaba emparentado con un aislado obtenido un año antes a partir de un ganso doméstico en Guangdong (sureste de China), que murió por otra causa. Para evitar el riesgo de una pandemia se sacrificaron todas las aves domésticas de Hong Kong. Sin embargo, cepas emparentadas continuaron circulando entre los gansos domésticos del sureste de China sin causar síntomas. En el año 2000 reaparecieron en Hong Kong nuevas variantes del virus H5N1 altamente patógenas para los pollos pero que seguían siendo inocuos en patos. El virus volvió a ser erradicado mediante el sacrificio de las aves domésticas, pero apareció por tercera vez en Hong Kong en 2002, en forma de nuevas variantes que esta vez mostraban una alta patogenicidad en patos y otras aves acuáticas, una característica muy inusual en el virus de la gripe. Desde 2003 se fueron produciendo brotes en distintos países del sureste asiático afectando tanto a aves domésticas como a personas. En el año 2005 se reportaron casos en aves domésticas en países europeos como Turquía, Rumanía o Croacia, y se detectó también mortalidad asociada al virus en aves migratorias en China, planteando la posibilidad de una diseminación a gran escala del virus, como efectivamente ocurrió. Desde 2006 se han producido brotes afectando a aves domésticas y personas, además de en Asia, en países africanos como Egipto o Nigeria, y se ha detectado la circulación del virus en aves acuáticas silvestres en diversos países europeos, incluida España.



Figura 6: De camino a un mercado de animales vivos en Asia.

En conjunto, desde 2003 el virus H5N1 ha matado a 386 personas de 650 casos confirmados (59% de mortalidad), según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y ha provocado el sacrificio de más de 150 millones de aves domésticas. Afortunadamente, hasta el momento este virus altamente patogénico ha demostrado ser ineficaz en su capacidad para infectar a humanos. El número de personas infectadas se considera bajo en relación a los miles de personas que han podido verse expuestas al virus en todos los países por los que ya circula, y no hay evidencia hasta ahora de que sea capaz de transmitirse entre personas. Esto indica que al virus todavía le queda un trecho por recorrer para adaptarse al hombre, y que de momento los casos de infección por H5N1 son eventos esporádicos y raros. Sin embargo, la constatación de que el virus es ya endémico en aves domésticas y silvestres del sureste asiático, y que lleva más de una década evolucionando en la naturaleza, hace temer que el surgimiento de un variante capaz de transmitirse al ser humano pueda ser sólo cuestión de tiempo.

Y aquí se plantea una nueva polémica político-científica. Se han desarrollado estudios con virus manipulados genéticamente, encaminados a comprender los mecanismos de transmisión del virus H5N1 al ser humano. En concreto, mediante experimentos en el laboratorio, dos grupos de investigación pretendían averiguar cuántos y qué cambios son necesarios que se acumulen en las proteínas del virus H5N1 para que éste se transforme en un virus que pueda transmitirse eficazmente en mamíferos (empleando hurones como modelo animal, semejante al curso de la gripe en humanos). Los resultados alcanzados fueron inquietantes, puesto que ambos grupos (el de Kawaoka en EE.UU. y el de Fouchier en Holanda) llegaron a la conclusión de que sólo se requieren 4 cambios puntuales en la proteína H5, y o bien un cambio puntual más en otra proteína viral, PB2 (el grupo de Fouchier), o bien un intercambio de segmentos correspondientes a otras proteínas entre el virus H5N1 y un virus de la gripe estacional humano (el grupo de Kawaoka), para que el virus resultante pueda transmitirse por vía aerógena entre hurones. En definitiva, unos cambios que es plausible que puedan ocurrir en la naturaleza. En un primer momento, las autoridades pretendieron impedir la publicación de dichos estudios en revistas científicas, argumentando un potencial riesgo de bioterrorismo. En EE.UU., el Consejo Nacional de Asesoramiento para la Bioseguridad de la Ciencia (NSABB,

un organismo creado en 2001 tras los atentados de las torres gemelas y la oleada de cartas con esporas de ántrax), se pronunció en contra de la publicación de los resultados del grupo americano, en tanto que el gobierno holandés exigió al grupo de dicho país la obtención de un permiso de exportación (que anunció que denegaría), previo a la publicación de sus resultados en una revista científica internacional. Finalmente, tras meses de polémica: argumentos de bioseguridad frente a apelaciones a la libertad de investigación, contra la censura científica, y la necesidad de desarrollar estrategias preventivas (como ejemplo véase [7]), ambos estudios fueron publicados en las revistas Nature y Science [8, 9].

EL VIRUS A(H1N1)2009 DE ORIGEN PORCINO

Como se puede ver por lo comentado más arriba, el aspecto más previsible del virus de la gripe es su imprevisibilidad [10]. Cuando toda la atención estaba centrada en la amenaza del surgimiento de un virus pandémico de origen aviar (H5N1) en el sureste asiático, un nuevo virus de origen porcino emergió en América del Norte en abril de 2009. A pesar de todos los esfuerzos que se hicieron por contener la propagación del virus, con medidas de aislamiento de las personas infectadas procedentes de los países afectados, en plena era de la globalización resultó imposible. En pocas semanas el virus se expandió sin control por todo el planeta (en junio de 2009 la OMS declaró el nivel de alerta 6), dando lugar a la primera pandemia de gripe del siglo XXI.

En abril de 2009 se aisló un nuevo virus de la gripe en California, que fue posteriormente reconocido como el causante de brotes respiratorios severos ocurridos semanas antes en Méjico. El virus se clasificó como H1N1, pero era apreciablemente distinto de los virus H1N1 estacionales habituales. Los estudios genéticos concluyeron que el nuevo virus era de origen porcino.

Los virus de la gripe H1N1 porcinos tienen en última instancia el mismo origen que los virus H1N1 humanos: el virus pandémico de 1918, que afectó también a los cerdos y sus descendientes circulan entre las poblaciones porcinas desde entonces. Pero en los cerdos el virus evoluciona más despacio, ya que la presión inmune selectiva es menor. La razón es que los cerdos viven menos tiempo, por lo que se ven expuestos a menos variantes del virus durante su vida y además apenas se vacunan, de modo que su repertorio inmunológico frente al virus de la gripe es menor. Por ello, los virus porcinos no necesitan cambiar tan rápido como

los humanos para escapar a la respuesta inmune de su hospedador. Así, las proteínas H1 porcinas del año 2009 se parecían más a las H1 humanas de los años 50 que a las H1 humanas de ese mismo año. Esta puede ser la razón por la que el nuevo virus H1N1 de origen porcino parecía afectar menos a personas mayores de 60 años, que se habían visto expuestas a virus similares humanos en su juventud, y conservaban memoria inmunológica frente a dichos virus.

No se sabe cómo surgió el virus A(H1N1)2009, pero los análisis filogenéticos revelaron datos sorprendentes [11]. Así, la secuenciación del genoma viral indicó que seis de sus ocho segmentos genéticos (incluido el de la proteína HA) provenían de virus porcinos H1N2 o H1N1 que circularon por EE.UU. entre los años 1999 y 2001, y que a su vez habían surgido a partir de eventos de reorganización

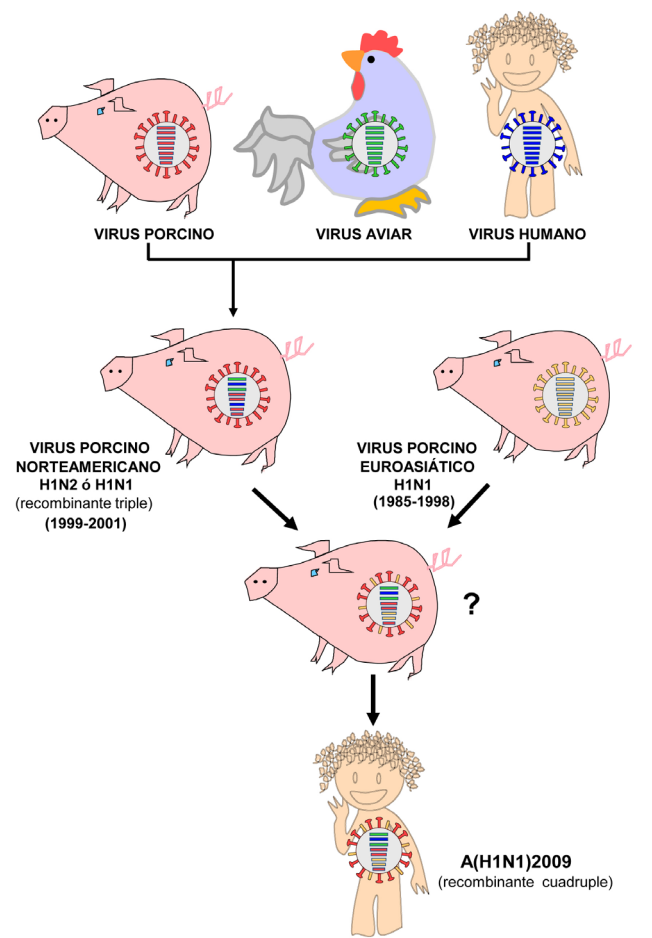


Figura 7: Origen del virus A(H1N1)2009. A finales de los 90 surgieron en Norte América virus porcinos a partir de una reorganización triple que implicó virus porcinos, aviares y humanos. Alguno de estos virus recombinó, en un lugar y momento indeterminados, con un virus de la gripe porcino de linaje eurasiático, dando lugar a un virus recombinate cuádruple. Este virus circuló inadvertidamente en cerdos hasta que se transmitió al ser humano dando lugar al virus pandémico A(H1N1)2009.

genética anteriores, que involucraron virus de origen humano aviar y porcino (conocidos por ello como “triple reassortant virus”). Los dos restantes segmentos genéticos (incluido el de la proteína NA), provenían de virus porcinos H1N1 de linaje euroasiático, circulantes entre los años 1985 y 1998 (por lo tanto, el virus es conocido como “cuadruple reassortant virus”). Queda por esclarecer cuándo, dónde y cómo, virus porcinos circulantes por EE.UU. 8 años antes, recombinaron con virus euroasiáticos más antiguos aún, y evolucionaron para dar lugar al nuevo virus humano A(H1N1)2009 (Figura 7). Misterios de la globalización. Es evidente que este episodio puso de manifiesto una deficiente (o casi nula) vigilancia epidemiológica de la circulación del virus de la gripe en cerdos. A este respecto, resulta ilustrativo que el número de secuencias de genomas de virus de la gripe porcinos en las bases de datos internacionales (GenBank), es alrededor de una décima parte del correspondiente a virus de la gripe aviares o humanos. Sólo así puede entenderse que un virus resultante de la recombinación de cepas procedentes de dos continentes, circulara inadvertidamente durante cerca de una década en la población porcina, antes de transmitirse al hombre.

Afortunadamente, el virus A(H1N1)2009 resultó ser menos virulento de lo que se temió en un principio. En agosto de 2010 la OMS decretó el fin de la alerta por pandemia de gripe, 14 meses después de su inicio. La pandemia causó una mortalidad baja en contraste con su amplia distribución mundial, provocando la muerte de unas 19.000 personas en todo el mundo (casos confirmados). Desde entonces, el virus se ha establecido en la población humana y la enfermedad que provoca se considera una gripe estacional normal.

EL VIRUS AVIAR H7N9. EL ÚLTIMO EN LLEGAR (POR EL MOMENTO)

El este de China es el escenario nuevamente de un brote de virus de la gripe de origen aviar que ha causado ya mortalidad en humanos. En esta ocasión se trata de un virus del subtipo H7N9 que presenta rasgos distintos a otros virus del mismo subtipo que se aislaron en el pasado en aves [12]. La primera confirmación de un caso de infección por el nuevo virus ocurrió el 30 de marzo de 2013. Desde entonces se han reportado casos en 11 provincias chinas. El primer caso fuera de China se detectó en Malasia y se informó el 12 de febrero de 2014, en un viajero procedente de un área de China afectada. En total 139 personas han resultado infectadas por el virus, de las

cuales 45 murieron (datos de la OMS a 6 de noviembre de 2013). Los casos humanos están ligados a la exposición a aves de corral en mercados de animales vivos, que han sido cerrados en las zonas afectadas para tratar de controlar la propagación del virus. Los estudios filogenéticos indican que el nuevo virus H7N9 ha podido originarse a partir de eventos de recombinación entre virus aviares anteriores circulantes en aves de los subtipos H7N3, H7N9 y H9N2.

¿ESTAMOS PREPARADOS?

Como nos enseña la historia, la pregunta no es si habrá una nueva pandemia de gripe, sino cuando se producirá, y qué características tendrá el próximo virus de la gripe pandémico en términos de transmisibilidad, antigenicidad y virulencia. Al analizar las evidencias de pandemias de los últimos 500 años se observa lo aleatorio que han sido dichos eventos. En ocasiones han transcurrido 150 años sin episodios pandémicos reconocibles, mientras que en otros momentos han mediado poco menos de 10 años entre un evento y el siguiente. Durante el siglo XX, con una movilidad sin precedentes de la población humana (condiciones ideales para la diseminación global de enfermedades infecciosas), el período entre pandemias ha fluctuado entre 9 y 38 años. Todo ello ilustra la importancia de contar con planes de vigilancia epidemiológica y de preparación frente a la gripe pandémica a escala nacional e internacional.

Actualmente los esfuerzos se centran en tratar de evitar la aparición de un virus pandémico, minimizando el contacto entre las aves acuáticas silvestres y las aves domésticas. Asimismo, se intensifica la vigilancia sobre las aves domésticas para tratar de detectar y atajar lo antes posible cualquier brote de virus altamente patogénico. La aparición del virus A(H1N1)2009 puso de manifiesto la necesidad de desarrollar también una vigilancia epidemiológica de los virus de la gripe porcina. Algo se avanzó en este terreno en los primeros momentos, pero queda todavía mucho que mejorar.

Las vacunas se consideran la primera línea de defensa para reducir los efectos de una pandemia de gripe y limitar la propagación del virus. El problema principal es que hoy por hoy no existe una vacuna adecuada para hacer frente a un virus pandémico, fundamentalmente porque tampoco existe el virus frente al cual vacunar. Los métodos convencionales de producción de vacunas frente a la gripe (los empleados para hacer vacunas frente a la gripe estacional), requieren el aislamiento previo del virus y su

caracterización. Se necesitan al menos 6 meses para poder producir las vacunas a gran escala. Esto puede ser mucho tiempo para un virus pandémico propagándose sin control en una población que no cuenta con inmunidad previa frente al nuevo virus. Es aquí donde encajan las polémicas líneas de investigación basadas en la manipulación genética de virus potencialmente pandémicos (H1N1 de 1918 o H5N1), que pueden servir para obtener valiosa información y generar herramientas que permitan anticipar la respuesta frente a próximas pandemias, aunque dichas actividades entrañan también riesgos.

Otro problema es la limitada capacidad mundial de producción de vacunas frente a gripe, que además se concentra en buena medida en Europa y Norte América. La producción se ve limitada por razones económicas: se ajusta a la demanda previsible, que básicamente es la que fijan los sistemas sanitarios de los países desarrollados (vacunas frente a la gripe estacional suficientes para inmunizar a la población encuadrada en los grupos de riesgo). En los últimos años ha aumentado significativamente la capacidad de producción mundial, impulsada por el plan de acción mundial para aumentar el suministro de vacunas antigripales (Global Action Plan for Influenza Vaccines, GAP) de la OMS. Así, se ha pasado de una capacidad para producir cerca de 500 millones de dosis anuales en 2006, a una capacidad para producir 1.420 millones de dosis en 2011, si bien, la producción real de vacunas en ese año fue de poco más de 600 millones dosis (534 millones en el hemisferio norte y 86 en el hemisferio sur). El objetivo de la OMS a corto plazo es que en 2015 se pueda llegar a inmunizar a 2.000 millones de personas, y que las vacunas pudieran estar disponibles a los 6 meses de la entrega de la cepa vacunal prototípica a los fabricantes de vacunas.

Problemas similares se dan con los antivirales. El oseltamivir (comercializado como Tamiflu) o el zanamivir (marca comercial Relenza), pueden paliar la severidad de la enfermedad si se suministra en las primeras 48 horas. Estudios basados en modelos matemáticos indican que los antivirales podrían contribuir a frenar la propagación del virus en los inicios de un brote pandémico, lo que permitiría ganar tiempo para el desarrollo de las vacunas. El éxito de esta estrategia dependería de la disponibilidad de importantes medios logísticos y de vigilancia epidemiológica en las aéreas inicialmente afectadas. Sin embargo, actualmente la capacidad de producción mundial de antivirales es reducida, y su precio resulta prohibitivo para muchos países.

Los antivirales y vacunas se requerirían prioritariamente en los países más expuestos (posiblemente en el sureste asiático). Si ante la emergencia de un virus pandémico los países desarrollados acapararan las reservas mundiales, dejando circular libremente al virus en las zonas inicialmente afectadas, estarían facilitando la propagación global de la enfermedad. Por este motivo todos los expertos coinciden en la necesidad de aumentar la capacidad de producción mundial de antivirales y vacunas, y sobre todo de establecer mecanismos eficaces para hacerlos llegar a precios razonables a los países más expuestos.

Finalmente, aunque es imposible predecir cuál será el virus que producirá la próxima gripe pandémica, la investigación de las características biológicas de estos virus, el desarrollo de los sistemas de vigilancia epidemiológica y la mejora de los métodos de diagnóstico, constituyen elementos esenciales de los planes de preparación frente a la gripe pandémica.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M. & Kawakami, Y.: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological reviews*, 56(1), 152-79 (1992).
- [2] Webster, R.G.: Wet markets--a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? *Lancet*, 363(9404), 234-6 (2004).
- [3] Salomon, R., Webster, R.G.: The influenza virus enigma. *Cell*, 136(3), 402-10 (2009).
- [4] Ma, W., Kahn, R.E. & Richt, J.A.: The pig as a mixing vessel for influenza viruses: Human and veterinary implications. *Journal of molecular and genetic medicine*, 3(1), 158-66 (2008).
- [5] Taubenberger, J.K. & Kash, J.C.: Insights on influenza pathogenesis from the grave. *Virus research*, 162(1-2), 2-7 (2011).
- [6] Tumpey, T.M., Basler, C.F., Aguilar, P.V., Zeng, H., Solerzano, A., Swayne, D.E. et al.: Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*, 310(5745), 77-80 (2005).
- [7] <http://www.nature.com/nature/journal/v485/n7396/full/485005a.html>

- [8] <http://www.sciencemag.org/content/343/6169/368.2.full>
http://sociedad.elpais.com/sociedad/2012/05/04/vidayartes/1336161104_147623.html
- [9] Herfst, S., Schrauwen, E.J., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E., Munster, V.J. et al.: Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*, 336(6088), 1534-41 (2012).
- [10] Imai, M., Watanabe, T., Hatta, M., Das, S.C., Ozawa, M., Shinya, K. et al.: Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*, 486(7403), 420-8 (2012).
- [11] Morens, D.M. & Taubenberger, J.K.: Pandemic influenza: certain uncertainties. *Reviews in medical virology*, 21(5), 262-84 (2011).
- [12] Smith, G.J., Vijaykrishna, D., Bahl, J., Lycett, S.J., Worobey, M., Pybus, O.G. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 459(7250), 1122-5 (2009).
- [13] Yiu Lai, K., Wing Yiu Ng, G., Fai Wong, K., Fan Ngai Hung, I., Kam Fai Hong, J., Fan Cheng, F. et al.: Human H7N9 avian influenza virus infection: a review and pandemic risk assessment. *Emerg. Microbes Infect.*, 2:e48 (2013).

Esther Blanco y Juan Bárcena

Investigadores titulares del Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA)

Instituto Nacional de Investigación Agraria y Alimentaria (INIA)