

La gripe o la influenza de las estrellas

La enfermedad causada por el virus de la gripe o "influenza", debe su nombre a una epidemia del siglo XV atribuida a la "influenza de las estrellas" en Italia. La primera pandemia o epidemia mundial de influenza que claramente está descrita fue en 1580. Al menos cuatro pandemias de influenza ocurrieron en el siglo XIX, y tres han ocurrido en el siglo XX. La pandemia de la llamada gripe española ("Spanish flu") en 1918-1919 causó un número estimado de 40 millones de muertes alrededor del mundo. El virus de la gripe ha ido evolucionando y cambiando a lo largo de la historia con sus hospedadores, aves y mamíferos, entre los que se encuentran la especie humana y el cerdo.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos distintos: A, B y C. El virión del virus de la gripe posee una membrana que contiene dos glicoproteínas de superficie: la Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA). La proteína matriz (M) es la más abundante del virus y forma una capa proteica bajo la membrana viral. En el interior se encuentran los complejos de ribonucleoproteína. El genoma viral es segmentado. Esta formado por 8 segmentos de RNA de cadena sencilla con polaridad negativa. El genoma del virus de la gripe tipo A codifica las siguientes proteínas: HA, NA, Nucleoproteína (NP), M (1+2), NS (1+2), PA, PB1 y PB2 (Fig. 1). 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 16 subtipos serológicos distintos de la proteína HA y 9 de la proteína NA.

En las aves acuáticas, los hospedadores naturales del virus, circulan cepas de todos los subtipos conocidos, mientras que en mamíferos y aves de corral sólo se encuentran virus de ciertos subtipos. Los virus de la gripe humana aislada en el último siglo están restringidos a 3 subtipos de HA y 2 de NA:

H1N1, H2N2 (que circularon entre 1957 y 1968) y H3N2. Desde 2001 se han aislado nuevas cepas del subtipo H1N2 ¹. En cerdos circulan virus estrechamente emparentados con los humanos de los subtipos H1N1y H3N2. En el año 1994 se aislaron cepas del subtipo H1N2 en Reino Unido ², y posteriormente en otros países europeos, incluido España ³, así como en América ⁴ y Asia ⁵. 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 encuadrados en los subtipos H5, H7 y H9. Los virus de la gripe aviar causantes del reciente brote que causó mortalidad en humanos en diversos países del sureste asiático y Turquía, son H5N1.

Dos mecanismos dan cuenta de la gran variabilidad antigénica del virus. En primer lugar el virus de la gripe, como todos los virus RNA, presenta una alta tasa de mutación durante su replicación, que se traduce en la acumulación gradual de mutaciones en las proteínas HA y NA, que permiten al virus escapar a la presión inmune del hospedador. Este fenómeno se conoce como deriva antigénica (“antigenic drift”) y es el responsable de las epidemias anuales del virus de la gripe en humanos, que hacen necesaria la reformulación de las vacunas todos los años. Un tipo de cambio más drástico 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 que han infectado una misma célula. Si los nuevos virus incorporan genes de HA o NA de subtipos distintos a los circulantes hasta entonces y presentan una elevada virulencia, podrán propagarse sin control en una población inmunológicamente virgen, provocando pandemias de gran impacto, como ha ocurrido varias veces en la historia.

El virus de la gripe se encuentra en equilibrio evolutivo con las aves acuáticas (patos, aves litorales, gaviotas, etc.), propagándose en las mismas sin causar signos clínicos aparentes en la mayoría de los casos. 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. 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 mediante agua contaminada por las heces. La transmisión inicial de las cepas de gripe aviar a mamíferos y aves domésticas probablemente ocurre también por este procedimiento. Otra vía de transmisión puede ser la alimentación de cerdos con desechos no tratados o restos de aves muertas. Una vez producida la transmisión a otras especies la propagación del virus de la gripe es principalmente por vía respiratoria.

El cerdo juega un papel crucial en la transmisión del virus de la gripe entre especies ^{6,7}. Los cerdos son susceptibles a prácticamente todas las cepas del virus de la gripe aviar en infecciones experimentales ⁸, incluidas cepas del virus H5N1 ⁹, y también son susceptibles a las cepas que circulan entre humanos, incluida la cepa de la llamada gripe española de 1918 ¹⁰, puesto que los virus porcinos y humanos son muy similares y pasan de una especie a otra fácilmente. Las células de la tráquea porcina poseen receptores adecuados tanto para los virus de la gripe aviar (ácido siálico con anclajes $\alpha 2-3$) como las cepas humanas (ácido siálico con anclajes $\alpha 2-6$). Esto permite que ambos tipos de virus infecten a las mismas células en la tráquea porcina, pudiendo originarse así nuevos variantes virales con potencial pandémico. De hecho, los estudios filogenéticos y seroarqueológicos sugieren la implicación del cerdo en la aparición de las cepas causantes de las pandemias humanas del siglo XX: el virus H1N1 de 1918, H2N2 de 1957 y H3N2 de 1968 ⁶. Por otro lado, aunque en los brotes de gripe aviar que han provocado mortalidad en humanos: los de Holanda en 2003 (virus H7N7), y del sureste asiático y Turquía (H5N1), el virus se ha transmitido directamente entre las aves y el hombre, en ambos casos se ha detectado serología positiva en cerdos asociada a los brotes ^{9,11}, planteando la posibilidad de que dichas cepas puedan adaptarse al cerdo y posteriormente transmitirse a humanos.

Cabe destacar que tanto en el caso de gripe aviar como en el caso de gripe porcina, estas enfermedades no afectan al estado sanitario de los productos cárnicos de estas especies ni sus derivados y su consumo no entraña ningún riesgo para la salud pública.

Actualmente, estamos viviendo la emergencia de un nuevo virus de la gripe tipo A/H1N1 procedente de Norte América que se está propagando por todo el mundo y cuyo origen todavía no está confirmado. A día de hoy, 10 de Mayo, la organización mundial de la salud ha informado de casos en 29 países con 4379 pacientes infectados con este nuevo virus de influenza A(H1N1) (http://www.who.int/csr/don/2009_05_10/en/index.html). La información de que disponemos actualmente indica que este nuevo virus es una variante que ha recombinado fragmentos de varios virus de gripe, presentando los segmentos genéticos de PB2 y PA de un virus de influenza aviar norteamericana, el de PB1 con un origen de un virus de influenza humana subtipo H3N2 de 1993, los fragmentos NA y M de uno de origen euroasiático (N1) y los fragmentos HA, NP y NS de un virus “clásico” porcino norteamericano (H1). Es decir, un tercio del genoma de este virus proviene de un virus “clásico” de influenza porcina norteamericano, otro tercio de un virus aviar norteamericano y el resto se divide por igual entre un virus humano y otro porcino, ambos de origen euroasiático (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/324/5928/700>). El origen de este virus y la posible amenaza que representa para la población es actualmente un misterio.

La manera más eficiente de contener una pandemia es vacunar a la población. En el caso del virus de influenza, la vacunación presenta numerosos problemas. En primer lugar el virus tiene una alta variabilidad y por el momento, no existe una vacuna “universal” que proteja frente a todos los virus de influenza conocidos y futuros. Además, cada año se preparan miles de dosis vacunales frente al virus de influenza estacional siguiendo un protocolo en el que se replica el virus en huevos embrionados de gallina. El proceso de generación de las vacunas requiere laboratorios especializados y es un

proceso costoso y largo que dura alrededor de unos cinco meses. Después del aislamiento del nuevo virus A(H1N1), se está procediendo a la generación de vacunas para este nuevo virus, pero aún así la capacidad de producir este tipo de vacunas es limitada y las dosis vacunales solo llegarían al 20% de la población mundial (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/324/5928/702>). Nuevas estrategias vacunales que no dependan del crecimiento de la vacuna en huevos embrionados están todavía en fase experimental y no podrán aplicarse en la pandemia actual. Para prevenir estas situaciones, se hace perentorio apoyar con recursos económicos y políticos la investigación e innovación sobre este virus y sobre posibles nuevas estrategias vacunales para combatir esta infección.

Casos de personas infectadas con el virus de la gripe porcina hay todos los años. La novedad de este brote, asumiendo que tuviera un origen viral porcino, es que hay también una transmisión de persona a persona por vía aérea. Aún así, hay datos para ser positivos porque por ahora los pacientes tratados con los medicamentos disponibles han respondido favorablemente y se están recuperando. En el mundo globalizado en el que vivimos, la expansión de una nueva enfermedad es muy rápida, pero, por suerte o por desgracia, los últimos brotes de virus tales como el de la gripe aviar o el SRAS han preparado a los sistemas sanitarios nacionales y los organismos internacionales para reaccionar con rapidez y tomar las medidas de emergencia sanitaria necesarias.

Dra. M. Montoya

Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA), UAB-IRTA, Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

Referencias:

- ¹ Gregory, V. et al., Emergence of influenza A H1N2 reassortant viruses in the human population during 2001. *Virology* **300** (1), 1 (2002).

- 2 Brown, I. H., Harris, P. A., McCauley, J. W., and Alexander, D. J., Multiple
genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs,
resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *J Gen Virol* **79** (
Pt 12), 2947 (1998).
- 3 Maldonado, J. et al., Evidence of the concurrent circulation of H1N2, H1N1 and
H3N2 influenza A viruses in densely populated pig areas in Spain. *Vet J* (2005).
- 4 Karasin, A. I. et al., Genetic characterization of H1N2 influenza A viruses
isolated from pigs throughout the United States. *J Clin Microbiol* **40** (3), 1073
(2002).
- 5 Jung, K. and Chae, C., Phylogenetic analysis of an H1N2 influenza A virus
isolated from a pig in Korea. Brief Report. *Arch Virol* **149** (7), 1415 (2004).
- 6 Horimoto, T. and Kawaoka, Y., Pandemic threat posed by avian influenza A
viruses. *Clin Microbiol Rev* **14** (1), 129 (2001); Lipatov, A. S. et al., Influenza:
emergence and control. *J Virol* **78** (17), 8951 (2004).
- 7 Heinen, P, *Swine influenza: a zoonosis*. (2002); Webster, RG, in *The Emergence
of zoonotic diseases. Understanding the impact on animal and human health*,
edited by T. Burroughs, Knobler, S. and Lederberg, J. (National Academy
Press., 2003).
- 8 Kida, H. et al., Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J
Gen Virol* **75** (Pt 9), 2183 (1994).
- 9 Choi, Y. K. et al., Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using
viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol* **79** (16), 10821 (2005).
- 10 Weingartl, H. M. et al., Experimental infection of pigs with the human 1918
pandemic influenza virus. *J Virol* **83** (9), 4287 (2009).
- 11 Fouchier, R. A. et al., Avian influenza A virus (H7N7) associated with human
conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl
Acad Sci U S A* **101** (5), 1356 (2004).