

Gripe aviar: Situación actual *

Recibido el 9 de marzo de 2006

JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO
*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Catedrático Emérito de la Universidad de Salamanca*

RESUMEN

La presente comunicación, que es continuación y ampliación de trabajos anteriores del autor sobre virus de la gripe o influenza, publicados por la Real Academia Nacional de Farmacia e indicados en la página web de la misma (www.ranf.com), se refiere principalmente a los siguientes aspectos:

- a) La importancia de la glicoproteína vírica denominada hemaglutinina (HA) en el proceso de fijación selectiva y penetración de este virus en la célula hospedadora; y cómo ciertas modificaciones de la estructura de dicha glicoproteína afectan a la patogenicidad del virus de la gripe aviar subtipo H5N1.
- b) Los mecanismos de transmisión de la influenza aviar por reagrupamiento («reassortment») de genes de varias procedencias, o por mutación de genes.
- c) La peligrosidad actual en aves y en seres humanos a causa de dicho virus H5N1.
- d) Algunos de los posibles remedios y fármacos —excluidos los inhibidores de las neuraminidasas, NA (por ser objeto de otra próxima publicación del autor)— para combatir el riesgo de eventuales epidemias/pandemia.

Palabras clave: Gripe aviar.—Influenza aviar.—Hemaglutinina.—HA.—Virus H5N1.

* Extracto parcial de la conferencia impartida en la sesión del 2-II-2006 de esta Real Academia con el título: «Gripe aviar: Situación actual (peligrosidad y eventuales remedios», incluyendo además algunos datos posteriores a esa fecha (hasta el 28-II-2006).

ABSTRACT

Avian influenza: Situation at present

This communication, which follows and amplifies previous papers by the author, published by the *Real Academia Nacional de Farmacia*, as indicated on its web page (www.ranf.com), is mainly concerned with the following issues:

- a) The role of the influenza viral glycoprotein named hemagglutinin (HA) in the selective binding and entry of this virus into the host cell; and also how certain modifications in the structure of this glycoprotein influence the pathogenicity of the avian influenza H5N1 subtype virus.
- b) The mechanisms of avian influenza transmission both by reassortment of genes from several sources and by gene mutation.
- c) The present danger for birds and humans arising from the infectivity of the H5N1 virus.
- d) The use of resources and drugs —excluding those related to the inhibition of neuraminidase, NA (since they will be addressed in a forthcoming publication by the author)— to combat the eventual risk of epidemics/pandemic.

Key words: Avian flu.—Hemagglutinin.—HA.—H5N1 influenza virus.

1. INTRODUCCIÓN

Como continuación y ampliación de otras conferencias o comunicaciones del autor impartidas en la Real Academia Nacional de Farmacia en fechas próximas (1, 2) o más remotas (3-5), así como en la Real Academia Nacional de Medicina (6), se resume en la presente publicación gran parte de lo que se expuso, principalmente mediante imágenes y esquemas, en la sesión del 2-II-2006, relativo a la situación actual y a algunos remedios acerca de la influenza o gripe aviar o aviaria.

Antes de alcanzarse el elevado nivel de conocimientos de que se dispone actualmente sobre la composición, estructura y ciclo biológico del virus de la gripe tipo A y sus diferentes subtipos —conocimiento que es muy amplio y profundo desde el año 1983 en lo concerniente a sus dos glicoproteínas de la envoltura vírica denominadas **hemaglutinina (HA o H**, abreviadamente) y **neuraminidasa (NA o N) = sialidasa** (enzima hidrolítica n.º EC 3. 2. 1. 18)—, los trabajos para hallar agentes que bloquearan alguna/s etapa/s del ciclo

del virus en que intervienen estas glicoproteínas se iniciaron en varios laboratorios (también en el de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca en cooperación con el Instituto Pasteur de París, en la década de 1970), aunque de una forma inevitablemente empírica. Por ello, los resultados sólo fueron preliminares. Ya a partir de 1983, en que se había determinado la estructura tridimensional de dichas glicoproteínas, se pudo abordar la búsqueda racional y precisa de agentes que inhibieran ese ciclo biológico y pudieran convertirse en fármacos antigripales.

Como es lógico, estas investigaciones se han realizado sin perder de vista el perfeccionamiento de las **vacunas**, cuyo ventajoso empleo se introdujo hacia mediados de la década de 1940 y sigue siendo de reconocida utilidad; empleo, a su vez, compatible y hasta complementario con el de los mencionados agentes antivirales, de uso restringido, aún incipiente. Una veintena de reuniones patrocinadas por el «Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe» (GEIG), organizadas por los profesores P. Saliou y C. Hannoun (de París), celebradas en históricas ciudades o atractivos sitios de Europa cada año durante las décadas de 1980 y 1990, con la participación de eminentes especialistas de diversos países del Viejo y el Nuevo Continente, han contribuido a un fecundo intercambio de conocimientos y a la elaboración de proyectos de coordinación con los organismos internacionales de la salud.

Asimismo, a partir de la década de 1990 se han intensificado los esfuerzos por encontrar **nuevos agentes** que pudieran bloquear el ciclo vírico, pero afectando no a las glicoproteínas periféricas HA y/o NA sino al **ARN y a proteínas víricas internas**, que no están sometidas (o lo están en menor grado) a los cambios que, habitualmente de forma ligera cada año y profundamente cada cierto número de años (10 a 20 aproximadamente), aquéllas experimentan.

Es sabido que estos cambios anulan o disminuyen los mecanismos defensivos de los hospedadores, produciéndose así epidemias o pandemias en los humanos, y epizootias en diversas especies animales.

En relación con este problema, el mejor **conocimiento del genoma vírico y de las proteínas por él codificadas** ha resultado muy atractivo. Pero aún no se han obtenido los resultados prácticos que cabe esperar.

Los ocho segmentos de que consta el genoma de los tipos A y B (el C consta de siete, y carece de neuraminidasa, pero tiene acetiltransferasa) (3) del virus de la gripe codifican las proteínas que se indican seguidamente:

Segmento 1: Polimerasa básica 2	PB2
Segmento 2: Polimerasa básica 1	PB1
Segmento 3: Polimerasa ácida	PA
Segmento 4: Hemaglutinina	HA
Segmento 5: Nucleoproteína	NP
Segmento 6: Neuraminidasa (= Sialidasa)	NA
Segmento 7: Proteínas de matriz (que integran la estructura)	$M_1 + M_2$
Segmento 8: Proteínas no estructurales	$NS_1 + NS_2$

(Véase Figura 1):

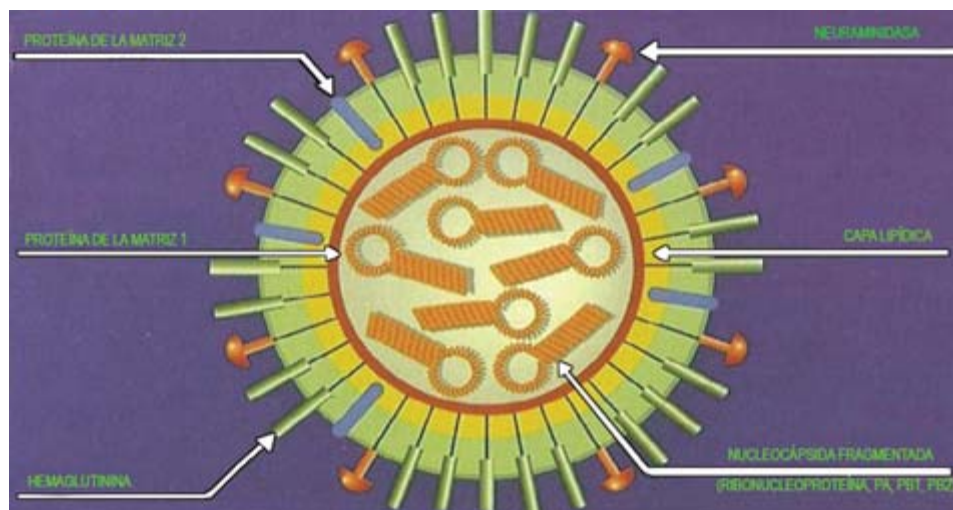


FIGURA 1. Esquema del virus de la gripe tipo A. (Cortesía de GEIG, París).

2. IMPORTANCIA DE LA HEMAGLUTININA EN EL CICLO DE REPRODUCCIÓN DEL VIRUS DE LA GRIPE

Los intentos de bloqueo del ciclo biológico del virus de la gripe en la etapa en que interviene decisivamente esta glicoproteína, con la fi-

nalidad de lograr un efecto terapéutico, han resultado poco prácticos, hasta la fecha; pero esto no significa que carezcan de interés en el futuro. Por ello, siguen realizándose estudios experimentales (7).

En todo caso, sí han sido muy importantes para conocer las peculiaridades de la compleja etapa de la fijación del virus a la célula hospedadora, seguida de su penetración en la misma. Estas peculiaridades se manifiestan de modo diferente en mamíferos y en aves, e incluso dentro de cada uno de estos grupos según sean unas u otras especies.

Concretamente, los virus de influenza aviar se unen de modo preferente (aunque no exclusivo) con los receptores celulares constituidos por glicoconjugados cuyo resto terminal es el ácido *N*-acetilneuramínico enlazado con galactosa mediante unión α 2, **3**, mientras los virus de la gripe humana lo hacen preferentemente con el ácido *N*-acetilneuramínico enlazado a la galactosa por unión α 2, **6**. En realidad, la especificidad es aún más estricta, pues en algunas especies de aves se ha detectado que tal preferencia de fijación por dichos virus afecta también a la índole de los otros componentes glicánicos contiguos a la galactosa (fucosa, monosacáridos sulfatados, etc.) (2), y al tipo de ácido siálico, ya que no es igual para el ácido *N*-acetilneuramínico que para el *N*-glicolilneuramínico (8). Tampoco hay que olvidar que estos virus aviares son esencialmente, aunque no únicamente, enterotropos, mientras que los de mamíferos lo son neumotropos; y que la temperatura media corporal de muchas aves excede en varios grados a la de los mamíferos. Ambos aspectos se manifiestan en diferencias funcionales de los virus.

Por tanto, la selectividad en la etapa inicial de fijación del virus, previa a su penetración en la célula hospedadora, constituye una barrera entre especies; cuyo salto, no obstante, puede producirse y de hecho se ha comprobado que ocurre.

También hay que tomar en consideración el hecho de que cada uno de los monómeros que integran el trímero que constituye la molécula de la hemaglutinina se halla formado por dos subunidades debilmente unidas entre sí: la **HA₁** (donde se halla la pequeña oquedad que constituye el **sitio receptor del ácido *N*-acetilneuramínico**) y la **HA₂** (que contiene el **péptido de fusión** encargado de la unión de las superficies vírica y celular, y es rico en aminoácidos

básicos como la **arginina** y la **lisina**, favorecedores de la necesaria ruptura de la molécula de la hemaglutinina a cargo de las proteasas celulares).

Es fácil comprender que un ligero cambio conformacional en la estructura tridimensional de la **HA₂** provocado por la **mutación en dos aminoácidos (leucina n.º 226 sustituida por glutamina, y serina n.º 228 por glicocola = glicina)** (9, 10) puede determinar una pequeña alteración estructural que permite, no obstante, el reconocimiento por el virus H5N1 del oligosacárido *N*-acetilneuramínico- α 2, 3 galactosa, en lugar del oligosacárido que lleva la unión α 2, 6.

Pero el asunto es aún más complejo, ya que «sorprendentemente, los virus humanos H1, que incluyen los de 1918, retienen los aminoácidos aviares n.ºs 226 y 228, y por tanto tienen las características antigénicas de los virus A de influenza aviar, y sin embargo son capaces de propagarse con éxito en poblaciones humanas» (10).

Por otro lado, en la tráquea de codornices se hallan receptores del tipo α 2, 3 en células no ciliadas, pero también hay receptores del tipo α 2, 6 en células ciliadas; encontrándose ambos tipos de receptores en las células epiteliales de su intestino (11).

3. TRANSMISIÓN DE LA GRIPE AVIAR A LOS SERES HUMANOS Y EVOLUCIÓN DEL VIRUS H5N1

Está plenamente confirmado que el virus aviar puede llegar a ser transmisible a los humanos según dos mecanismos (12):

- a) Por **reagrupamiento** (reagrupación, reorganización = «**reassortment**») de segmentos víricos procedentes de dos o más especies distintas, saltando, por ejemplo, de aves a seres humanos (o de aves y cerdos a seres humanos) (13), adquiriendo la capacidad de propagarse entre los humanos, y manteniendo su patogenicidad.
- b) Por **adaptación**, mutando el virus aviar y desarrollando la capacidad de propagarse entre los humanos (12). (Lo antes indicado acerca de las mutaciones en la HA es aquí aplicable).

Diversas especies de aves silvestres (o salvajes), a causa de sus largos recorridos migratorios, son vehículos portadores de virus que, si éstos pertenecen al subtipo H5N1, se caracterizan por su elevada patogenicidad para los seres humanos. Destacan entre estas aves: el ánade real (*Anas platyrhynchos*), que es una de las especies más abundantes de pato silvestre de la que son descendientes la mayor parte de los patos domésticos; la cuchara común, el ánsar careto, la gaviota reidora, el avefría, etc.

La primera de dichas especies, sobre todo: *a)* por realizar larguísimo recorridos migratorios anualmente; *b)* por anidar frecuentemente en la proximidad de donde se crían aves domésticas como las gallinas; y *c)* por resistir (hasta el año 2005, al menos) la ubicación en ella del virus H5N1 sin sufrir aparentemente serios trastornos, es considerada como un portador vírico especialmente peligroso. No obstante, también es un ave beneficiosa, por destruir larvas de mosquitos, etc.

En cuanto al pato doméstico, resultados de la investigación dirigida por R. G. Webster (14) sugieren que «ha llegado a ser el “caballo de Troya” de los virus de influenza en Asia H5N1», por cuanto en dicha ave estos virus incluso pueden disminuir su patogenicidad, expandiéndose a otras especies.

Se ha considerado que «es natural que la virulencia del virus decrezca gradualmente en aves acuáticas. [...] Pero es inusual y preocupante que el virus que es compatible para una especie de ave es sin embargo letal para otra cuando las dos se crían juntas» (15).

En julio de 2005, el citado Webster *et al.* (14) se plantearon la siguiente disyuntiva: o «la biología de la influenza en patos domésticos difiere de la de aves silvestres acuáticas o la biología de los patos domésticos ha cambiado dramáticamente».

Normile, en noviembre de 2005 (15), estimaba que el «virus de 2004 parece ser que ha llegado a ser más estable, sobreviviendo durante seis días a temperaturas de 37° C, en comparación con los dos días de cepas más antiguas».

Este mismo autor (16) ya había recogido, en mayo de 2005, el testimonio de Jennis, según el cual «el virus podría haber adquirido la capacidad de persistir más tiempo en el entorno, o quizá las aves

de corral estuvieran entonces difundiendo el virus sin mostrar signos de enfermedad».

En este mismo sentido se exponía (17), en mayo de 2005, la opinión de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), según la cual el virus H5N1 de Vietnam del Norte podría estar «evolucionando para ser más infeccioso» pero de menor patogenicidad; y además, que «los virus de Vietnam del Norte y los de Tailandia forman un grupo separado de los de Vietnam del Sur y Camboya».

4. AVES SILVESTRES MUERTAS POR EL VIRUS H5N1 Y PELIGROSIDAD ACTUAL EN HUMANOS

Suele señalarse a las fechas de finales de abril y al mes de mayo de 2005 como aquéllas en que se detectó un brote peculiar de influenza producido por el virus H5N1, que causó la muerte de millares de aves silvestres migratorias acuáticas (17-21) en cantidad superior a las 6.000 (según Normile) (19), pertenecientes principalmente a ánsares (*Ansar indicus*), pero también a gaviotas (*Larus brunnicephalus* y *Larus ichthyactus*), en el noroeste de China (20), precisamente en las proximidades del lago Qinghai.

Tal suceso hizo revisar la opinión, hasta entonces admitida, según la cual dichas aves sufrían, si acaso, leves síntomas de enfermedad, pero no graves trastornos ni la muerte por el virus H5N1.

Asimismo, desde entonces se ha cuestionado la idea de que el virus estaba evolucionando para convertirse en más infeccioso (22) pero quizá menos patógeno. El 20-II-2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el virus H5N1 «está empezando a mutar y se está haciendo más resistente y contagioso entre las aves»; pero esto no significaría forzosamente mayor peligrosidad para los seres humanos.

Según datos procedentes de los organismos oficiales, principalmente la OMS, **desde el año 2003** se han producido contagios por el H5N1 desde aves a **seres humanos**, causantes de muertes en éstos; que **hasta el 13 de febrero de 2006** corresponden a los siguientes países:

PAÍS	SERES HUMANOS	
	Contagios	Muertes
Vietnam	93	42
Indonesia	23	18
Tailandia	22	14
China	12	8
Turquía	12	4
Camboya	4	4
Irak	1	1
TOTAL	167	91

Otros contagios, cuantificados a veces con menor rigor que los precedentes, asimismo se habrían producido muy probablemente en Mongolia, Rusia, Azerbaiyán y Serbia, como mínimo, ya en esas fechas. Desde el sureste asiático, los brotes epidémicos allí surgidos se han ido extendiendo progresivamente hacia Rusia, llegando después a Europa Central y a casi toda la Occidental.

Desde el año 2005, las revistas internacionales científicas y profesionales, con una frecuencia habitualmente semanal, y los periódicos y medios de comunicación (radio y televisión) a diario, han informado con fidelidad (en los países occidentales al menos) de los preocupantes avances de esta propagación del virus y de las medidas tomadas por los respectivos gobiernos, solicitándose frecuentemente la mejorable cooperación internacional y la información general a la población como tácticas adecuadas para afrontar este esperado reto.

Una preocupación adicional ha sido la causada por la noticia (el 9-II-2006) sobre la detección por primera vez del temido virus en la localidad de Jatjen, en el norte de Nigeria, donde habrían muerto unas 40.000 aves de corral. El peligro para países como España, a causa de las rutas migratorias primaverales seguidas por aves de procedencia africana, es evidente. Por ello, el control sanitario de las aves en los humedales de la península se ha intensificado últimamente. Y se ha procedido, desde mediados de febrero de 2006, a confinar los patos, cisnes, ocas y pavos reales de parques en ciudades españolas, como Madrid, Valencia, Sevilla, etc.

Ya en octubre de 2005 se detectó la presencia del H5N1 en Rumania, siendo considerado éste como el primer país europeo afectado. Pero, a partir de febrero de 2006, la progresión del mencionado subtipo vírico ha sido rápida en otros países del Viejo Continente.

Así, hacia el 12-II-2006, se confirma haberse hallado en Italia, Grecia, Bulgaria y Eslovenia, principalmente en cisnes silvestres muertos; y casos similares en Hungría, Austria, y Alemania (16-II-2006), así como en Croacia y Chipre. El 18-II-2006 se confirmó su presencia en Francia, en las marismas de Dorubes, a unos 40 km de Lyon, en un pato muerto por la acción de dicho virus. El 26-II-2006 se daba a conocer el primer caso en una granja francesa de pavos domésticos; y tres días antes ya se había señalado el contagio provocado por un cisne silvestre a pollos en Gratz (Austria), considerándose a éste como el primer caso declarado de hallazgo de H5N1 en aves domésticas en un país de la UE. Y a partir del 19-II-2006, el Ejército Federal de Alemania está cooperando en las medidas de recogida de aves muertas y en las de protección, adoptadas por los organismos sanitarios desde la detección de aquéllas en la nortea isla de Rügen. Después, también se han detectado casos en Suiza; y últimamente en Suecia, en dos patos buceadores, siendo éste el primer país escandinavo afectado por el H5N1. Finalmente, el 28-II-2006 se informaba de la muerte de un gato por este virus en Alemania (aunque ya había habido muertes similares en Bangkok, en 2004, por comer carne cruda de pollos infectados por dicho subtipo de virus, al igual que había ocurrido con un tigre y un leopardo en un parque zoológico próximo a dicha localidad).

Basten estos datos para deducir y confirmar que «ningún país está libre de riesgo», según se reconocía recientemente por la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), al igual que se viene advirtiendo por distintas instituciones y prestigiosos científicos desde hace tiempo.

5. ALGUNOS POSIBLES REMEDIOS

En el brote epidémico del H5N1, aparecido en Hong Kong en 1997, resultó muy útil **entresacar cuidadosamente las aves enfermas («culling»**, de la bibliografía anglosajona) y **destruirlas** conve-

nientemente por incineración o gasificación con CO₂. También se ha hecho así en otros países en los años siguientes, concretamente en Holanda, en el año 2003, con aves infectadas por el virus H7N7.

Se calcula que durante 2003 más de 150 millones de aves domésticas han sido sacrificadas en el mundo para combatir los brotes de influenza aviar. Evidentemente, el coste que ello representa constituye un durísimo golpe para la economía, frecuentemente modesta, de los núcleos afectados, por dañar a sus propios recursos de alimentación incluso, especialmente en algunos países del sureste asiático, así como más recientemente en Nigeria. Salvo que la población haya sido previamente bien instruida, parece ser que la ignorancia sobre el peligro de la epidemia/pandemia y la pobreza de esos sectores poblacionales han permitido situaciones de ocultación de brotes iniciales, y hasta la utilización de aves contagiadas para la alimentación humana.

De todos modos, la selección y destrucción de las aves enfermas se considera actualmente como una medida necesaria, pero no siempre suficiente, a lo menos en zonas de Asia donde el H5N1 se ha convertido en endémico; sobre todo si es donde conviven habitualmente gallinas y patos domésticos, y además en frecuente contacto con seres humanos.

En lo que concierne a países europeos, se está estudiando, preparando (y realizando en algunos de ellos) el **confinamiento** de las aves de corral, desde enero de 2006. Los organismos de cada país son los encargados de tan delicada decisión. El establecimiento de zonas de protección (3 km en torno al sitio del brote endémico) y de vigilancia (en un radio de 10 km), así como las desinfecciones de granjas, etc., son otras medidas a aplicar para evitar la propagación del mal.

La **vacunación de las aves domésticas** se estimaba en el año 2004 (23), después de la experiencia adquirida en países como Italia, Estados Unidos y Holanda, que presenta indudables ventajas. Ahora bien, si es realizada con vacunas deficientes o mediante campañas mal desarrolladas, lejos de ser útil, puede contribuir a la propagación del virus, y se teme que esto haya podido ocurrir en algún país asiático.

La vacunación de aves domésticas en Francia y Holanda ha sido autorizada a mediados de febrero de 2006.

En el año 2004 se había descrito (24) que una **vacuna de baja patogenicidad (subtipo H5N2)** se había usado en Méjico para inmunizar pollos, pudiéndose distinguir además entre aves vacunadas (pero no infectadas) y aves infectadas.

Especialmente atractivas, en este sentido, son las **vacunas DIVA** (de «**Differentiation Infected from Vaccinated Animals**») (25, 26), que contienen la misma hemaglutinina que el virus que se quiere combatir, pero diferente neuraminidasa a la de éste.

A partir de noviembre de 2005, parece ser que en China se ha tomado la «decisión de vacunar su entera población de aves de corral (alrededor de 5 billones de pollos, gansos y patos) por considerarse éste el mejor modo de no dejar entrar el H5N1 en humanos y en aves» (27). Siendo muy probablemente ésta la mayor campaña de vacunación emprendida hasta la fecha, la vacuna que se emplearía (de fabricación propia) no cuenta con el beneplácito total de algunos expertos occidentales.

En relación con los **seres humanos**, ante los primeros casos de una eventual epidemia/pandemia, medidas preventivas aconsejables serían la reducción, hasta donde es factible, del grado de contacto entre la población, siendo esta situación de aislamiento lógicamente incrementada para los ya infectados. La preparación de unidades de aislamiento, para atender y estudiar potenciales infectados, existen en Bélgica y Alemania, al menos.

Asimismo, se recomienda ya tomar precauciones a las personas que viajen a zonas de riesgo, y se propone intensificar el control en los aeropuertos (especialmente dirigido a personas con síntomas de gripe aviar).

Además, sería necesario disminuir la susceptibilidad a contagiarse de los no infectados mediante el empleo adecuado de **vacunas** y **agentes antivirales**: inhibidores de la neuraminidasa = sialidasa, u otros en estudio experimental actualmente. (Las peculiaridades de algunos de estos fármacos y datos recientes sobre los mismos son el objeto de otra publicación) (7). Se refieren esencialmente al **oseltamivir** (comercialmente, «**tamiflu**»), y al **zanamivir** («**relenza**»), ade-

más de a **las vacunas por genética inversa, y a otros productos** aún en fase de estudio más o menos preliminar (7).

Cronológicamente, entre los primeros compuestos químicos que se ensayaron como potenciales agentes químicos antivirales contra la gripe, se hallan las aminas **amantadina** y **rimantadina**, empleadas también en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (sus fórmulas y otros datos acerca de las mismas se indican en la publicación de la referencia 6). Actúan bloqueando el conducto o canal de protones que es la proteína M₂.

Su empleo, por los efectos secundarios desfavorables que ocasionan en los usuarios y porque originan rápidamente cepas víricas resistentes a ellas, ha sido casi abandonado. No obstante, parece ser que en algún país asiático se siguieron utilizando, todavía en el año 2005, para combatir la influenza en las gallinas.

Más desaconsejable aún es el uso de la **rivabirina** (comercialmente registrada como «**virazol**»), que es un nucleósido (carboxamida del ribofuranosil-triazol) (6), cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la biosíntesis del ARN vírico.

* * *

El 7 de julio de 2006, varias cadenas de televisión de España han informado de haberse hallado muerto un ave acuática silvestre, denominada Somormujo, en un humeral situado a unos 3 km de Vitoria (Álava). Se trata de la primera ave que presenta en España el virus de gripe aviar subtipo H5N1, según confirmación de los datos de laboratorio del Centro de Algete (Madrid). Se han tomado las medidas sanitarias adecuadas, según dicho informe televisivo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2004): «Glicopatología y Glicoterapéutica: nuevos datos. (Sobre virus de las gripes aviarias y humana. Agentes antigripales)». *Reales y Nacionales Academias de Medicina y Farmacia (Monografía de la sesión del 31 de marzo)*.
- (2) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2005): «Nuevos datos acerca del virus causante de la pandemia de gripe de 1918-19 y su relación con los de la gripe

- aviar. Datos recientes relativos a éstos». *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* 71: 83-110.
- (3) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (1990): «Datos sobre las pandemias de gripe de 1889-90 y 1918-19 en Madrid y Salamanca, y estudios sobre la sialidasa de los virus de la gripe A y B y la esterasa del virus C». (*Discurso de recepción como Académico de Número, R. Acad. Nac. Farm.*), Madrid.
 - (4) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (1988): «Nuevos medicamentos antigripales». (*Sesión de la R. Acad. Nac. Farm.*, Madrid, 16 de febrero.)
 - (5) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (1978): «Inhibidores de la neuraminidasa y agentes antigripales». *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* 44: 493-509.
 - (6) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2004): «Datos actuales sobre el virus de la gripe de patos salvajes y de pollos, y virus de la gripe tipo C. Agentes antigripales». *Reales y Nacionales Academias de Medicina y Farmacia (Monografía de la sesión del 31 de marzo)*.
 - (7) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J. A. (2006): «Inhibidores de la neuraminidasa y nuevas estrategias terapéuticas frente al virus de la gripe», en *Influenza Aviar y Gripe Humana. (Monografía de la Real Academia Nacional de Farmacia, coordinador: B. Sanz)*, en preparación.
 - (8) SUZUKI, Y.; ITO, T.; HOLLAND, R. E.; CHAMBERS, T. M.; KISO, M.; ISHIDA, H. y KAWAOKA, Y. (2000): «Sialic Acid Species as a Determinant of Host Range of Influenza A Viruses». *J. Virol.* 74: 11825-11831.
 - (9) GAMBLIN, S. J.; HAIRE, L. F.; RUSSELL, R. J.; STEVENS, D. J.; XIAO, B.; HA, Y.; VASISHT, N.; STEINHAUER, D. A.; DANIELS, R. S.; ELLIOT, A.; WILEY, D. C. y SKEHEL, J. J. (2004): «The Structure and Receptor Binding Properties of 1918 Influenza Hemagglutinin». *Science* 303: 1838-1842.
 - (10) HOLMES, E. C. (2004): «1918 and All That». *Science* 303: 1787-1788.
 - (11) WAN, H. y PEREZ, D. R. (2005): «Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses». *Virology* 46: 6822-6826.
 - (12) VASTAG, B. (2004): «Agencies Prepare Worts-Case Flu Vaccine». *J. Am. Med. As.* 291: 1429-1430.
 - (13) HIEN, T. T.; JONG, M. y FARRAR, J. (2004): «Avian influenza-A Challenge to Global Health Cares Structures». *N. Engl. J. Med.* 531: 2063-2065.
 - (14) HULSE POST, R. J.; STURM-RAMIREZ, K. M. [...] PEIRIS, J. S. M. y WEBSTER, R. G. (2005): «Role of domestic ducks in propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102: 10682-10687.
 - (15) NORMILE, D. (2004): «Ducks May Magnify Threat of Avian Flu Virus». *Science* 306: 953.
 - (16) NORMILE, D. (2004): «Genetic Analyses Suggest Bird Flu Virus is Evolving». *Science* 308: 1234-1235.
 - (17) CYRANOVSKI, D. (2005): «Flu in wild birds sparks fears of mutating virus». *Nature* 435: 542-543.
 - (18) NORMILE, D. (2005): «Potentially More Lethal Variant Hits Migratory Birds in China». *Science* 309: 231.
 - (19) NORMILE, D. (2005): «WHO Faults China for Lax Outbreak Response». *Science* 309: 684.

- (20) CHEN, H.; SMITH, G. J.; ZHANG, S. Y.; QIN, K.; WANG, J.; LI, K. S.; WEBSTER, R. G.; PEIRIS, J. S. y GUAN, Y. (2005): «Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl». *Nature* 436: 191-192.
- (21) LIU, J.; XIAO, H.; LEI, F.; ZHU, Q.; QIN, K.; ZHANG, X. W.; ZHANG, X. L.; ZHAO, D.; WANG, G.; FENG, Y.; MA, J.; LIU, W.; WANG, J. y GAO, G. F. (2005): «Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds». *Science* 309: 1206.
- (22) BUTLER, D. (2005): «Flu Bulletins». *Nature* 435: 391.
- (23) CYRANOVSKI, D. (2004): «Thailand faces dilemma over bird flu vaccine». *Nature* 431: 6.
- (24) NORMILE, D. (2004): «Vaccinating Birds May Help to Curtail Virus's Speed». *Science* 306: 398-399.
- (25) CAPUA, I.; CATTOLI, G. y MARANGON, S. (2004): «DIVA – a vaccination strategy enabling the detection of field exposure to avian influenza». *Dev. Biol. (Basel)* 119: 229-233.
- (26) LEE, C. W.; SENNE, D. A. y SUAREZ, D. L. (2004): «Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiation Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza». *Vaccine* 22: 3175-3181.
- (27) NORMILE, D. (2005): «China Will Attempt Largest-Ever Animal Vaccination Campaign». *Science* 310: 1256-1257.