

SESIONES

La nueva gripe A/H1N1 o gripe A/H1N1 (2009)

José Antonio Cabezas Fernández del Campo*

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Catedrático Emérito de la Universidad de Salamanca.
Recibido el 18 de junio de 2009.

RESUMEN

Entre 1930 y 1990 los virus del subtipo A/H1N1 de la gripe o influenza que circularon en cerdos sufrieron pocos cambios. Pero desde finales de la década de 1990 han surgido virus A/H1N1 que contienen segmentos del genoma de virus de origen aviar (aproximadamente 1/3 procedentes de América del Norte), porcino (otro 1/3 de la misma procedencia), estando el 1/3 restante integrado por los de origen humano y porcino de procedencia euroasiática. Hasta marzo de 2009, la transmisión de este virus entre seres humanos ha sido escasamente mencionada, verosímelmente por ser muy limitada. Sin embargo, desde esa fecha, en que se dio a conocer en Méjico y enseguida en EE.UU. la aparición de una forma de gripe de características inhabituales, su expansión por numerosos países de varios continentes ha sido muy rápida, a pesar de haberse tomado internacionalmente algunas medidas para reducirla. [El 28 de mayo de 2009 se contabilizaron 13.398 casos confirmados en 48 países, con 95 muertes; y el 3 de junio eran más de 17.000 los afectados en 64 países, con 180 en España, acercándose al nivel de alerta pandémica (fase 6).] Presentando hasta ahora leve patogenicidad, comparable con la de la gripe estacional, existe fundado temor a que pueda originar cepas más peligrosas, ya sea por mutación o por reagrupamiento génico con el virus A/H1N1 causante de la gripe estacional, o con otros virus como los A/H5N1 propios de la gripe aviar. De este

modo se originarían las temidas segundas o terceras oleadas de otras pandemias.

Afortunadamente, algunas de las medidas tomadas en los últimos años para prevenir o combatir la esperada pandemia que originaría el mencionado virus A/H5N1 aviar están siendo útiles en la presente ocasión. Así, los fármacos antivirales *oseltamivir* (*Tamiflu*) y *zanamivir* (*Relenza*), que inhiben la acción de la enzima vírica neuraminidasa (= sialidasa), son eficaces frente a este A/H1N1 de procedencia porcina, aunque el riesgo de que se originen cepas resistentes (como ya sucede en la gripe estacional respecto al oseltamivir) aconseja ser muy cautos en la dispensación de dichos dos medicamentos. Asimismo, la elaboración de *vacunas* (probablemente con virus vivos atenuados) por técnicas similares a las tradicionales, intentando que éstas sean algo más rápidas, es la táctica prevista y recomendada actualmente por la OMS, aunque debe realizarse sin perjuicio de la preparación de las vacunas destinadas a la gripe estacional. La posibilidad de emplear técnicas más avanzadas (mediante cultivos celulares, vacunas recombinantes, etc.) es una interesante meta, pero no aplicable aún en la actual situación como forma general.

Por otro lado, el uso de agentes como las *estatinas*, que actúan regulando la alteración funcional provocada ocasionalmente por algunas citocinas en enfermedades como la gripe, se considera como una posible terapia complementaria (o incluso sustitutoria) en el caso de una pandemia, dado su bajo coste. También puede ser muy útil en el futuro disponer de agentes que influyan sobre *proteínas* como la *no estructural NS1*, o sobre las de la *matriz* de la envoltura vírica, como la M2. Finalmente, resulta prometedora la utilización de adecuados *anticuerpos* frente algún componente vírico. Por tanto, los esfuerzos investigadores venideros se dirigen a hallar agentes que bloqueen cualquiera de las varias etapas del ciclo biológico del virus. Lógicamente, no hay que descuidar las medidas preventivas, pero sin incurrir en exceso de alarmismo.

La Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Margaret Chen, el 11 de junio de 2009, ha elevado la consideración de alarma de fase 5 reconocida hasta ahora a la máxima de 6, según la cual el virus se contagia de persona a persona en un tercer país distinto de la región de la OMS donde se detectó inicialmente.

Esto equivale a admitir la existencia de una pandemia —la primera en el siglo XXI—, por una notable ampliación de la propagación geográfica del virus; pero no significa forzosamente un aumento de su peligrosidad en los humanos. La Sanidad española parece ser que «dejará de contar casos porque es como la gripe normal».

Hasta el 12 de junio de 2009, el número de casos confirmados en el mundo ascendía a 28.774, con un total de 144 muertes, afectando a 74 países; si bien las diferencias entre éstos era muy marcadas. Así, desde los 1.317 casos (con 27 muertes) en EE.UU., y 6.241 casos (con 108 muertes) en Méjico, las cifras descienden muy significativamente en otros países, Cánada, por ejemplo, con 2.446 casos (con cuatro muertes); Chile, con 1.694 (y dos), respectivamente, etc. En España el número de afectados era de 357 (y ninguna muerte).

Tal vez estas cifras sean inferiores a las reales, ya que cabe la posibilidad de que en algunos países el control sanitario no sea muy estricto.

Por último, el riesgo de que los contagios se incrementen en zonas del hemisferio sur, en coincidencia con el invierno, es otro factor a tomar en consideración.

Palabras clave: Gripe porcina; Gripe A/H1N1; Gripe A; Gripe «mexicana»; Gripe de origen porcino; Gripe de California; Gripe de América del Norte.

ABSTRACT

The novel influenza A/H1N1 or (2009) Influenza A/H1N1 or «Swine-origin influenza A (H1N1)»

The influenza A/H1N1 subtype viruses which were in circulation between 1930 and 1990 have undergone few changes. However, at the end of 1990's an A/H1N1 virus emerged whose genome contains segments that are about one-third from «old» North American swine influenza, one-third from North American avian, and the remaining third evenly divided between swine and human origin. Until March 2009, transmission of this virus between humans has been little

mentioned, probably because it has been very limited. However, from this date, when the description of a new modality of influenza was initially reported in Mexico and immediately after in United States of America, its propagation in many other countries on several continents has been very rapid, in spite of certain international measures taken for to prevent its diffusion. [On March 28, 2009, 13.398 confirmed cases in 48 countries, with 95 deaths, were reported; and on June, 3, there were more than 17.000 patients in 64 countries, 180 in Spain, near the pandemic alert (phase 6)]. Although this virus now shows low virulence (similar to that of the seasonal influenza virus) there is well founded fear about its possible evolution giving rise to more dangerous strains, either by mutation or by genetic reassortment with the influenza A/H1N1 virus responsible for seasonal influenza or with the influenza A/H5N1 virus typical of avian influenza.

Fortunately, some of the measures that have been taken in recent years for the prevention or fight against the expected and feared pandemics that could arise from the abovementioned A/H5N1 avian virus have proved to be very useful now. Thus, the antiviral drugs *oseltamivir (Tamiflu)* and *zanamivir (Relenza)*, which are inhibitors of the viral enzyme neuraminidase (= sialidase), are very effective agents against A/H1N1 virus of swine origin. However, the risk of appearance of resistant strains (as is the case for some A/H1N1 of seasonal influenza) advises cautious dispensation. Furthermore, *vaccine* production (probably with live attenuated virus), using similar techniques to those employed for conventional vaccines (although faster), is the modality recently recommended by the WHO, with no detriment to the manufacture of the seasonal vaccine. The use of more sophisticated procedures (cell culture, recombinant vaccines, etc.) has been discarded for the time being.

On the other hand, the use of agents such as *statins*, which act as regulators in disorders occasionally produced by certain cytokines in some influenza cases, is generally considered as a possible complementary (or even replacement) therapy in possible pandemics, owing to their low cost and easy stocking. Likewise, it may be very useful in the future to have available agents that act on viral components such as *non structural NS1 protein* or on the viral matrix protein *M2*. Finally, the use of appropriate *antibodies* against certain

viral components could also be promising. Accordingly, future plans for research in this field should be aim at finding agents able to stop some of the steps of the viral biological cycle. However, this must be done without detriment to the necessary preventive measures, and should endeavour not to create public alarm.

Key words: Swine influenza; Novel influenza A; Influenza A (H1N1); Mexican flu; California flu; North American flu; Swine-origin influenza A (H1N1); Swine flu; Schweinegrippe; Grippe A.

1. INTRODUCCIÓN: DENOMINACIONES

Habiéndose detectado en Méjico, hacia el 18 de marzo de 2009, un brote de gripe que presentaba unas características inhabituales, se comenzó por denominarla *gripe mexicana* («*Mexican flu*») o simplemente, allí, *la epidemia*. Pero habiéndose presentado enseguida en el Estado norteamericano de California —y habiéndose tipificado allí el agente causal de la misma—, se sugirió llamarla *American flu* o, más concretamente, *California flu*.

Al haberse averiguado que originariamente procedía del cerdo y correspondía a una nueva cepa del subtipo A/H1N1 del virus gripal, empezó a conocerse como *swine influenza A (H1N1)*, o sea, *gripe porcina A/H1N1*; y, abreviadamente, *gripe porcina* (en alemán, *Schweinegrippe*).

El previsible rechazo comercial (aunque sin fundamento) a los productos procedentes del cerdo, por un lado; y, por otro, el comprensible recelo a asociar el nombre de países o Estados del continente americano a un brote epidémico de gripe —susceptible potencialmente éste de convertirse en una pandemia— hizo que se desaconsejase el empleo de todos estos nombres y se propusieran, el 28 de abril de 2009, por los *Centros de Control de la Enfermedad y la Prevención Norteamericanos* (= *U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), otras denominaciones tales como *swine-origin influenza A (H1N1)*, y para el virus causante de la misma la abreviatura de S-OIV; así como la de *novel influenza A (H1N1)* (1), (= *nueva gripe A/H1N1*), a partir del 8 de mayo. Las autoridades españolas han optado por usar esta última denominación, o la de *gripe A/H1N1*, o simplemente *gripe A*.

Es evidente que, por lo menos, las dos últimas expresiones resultan demasiado genéricas y hasta imprecisas. En efecto, además de por coincidentes con la correspondiente a una de las cepas causantes de la *gripe estacional* —que se presenta con regularidad anual y, en ciertos intervalos de tiempo, con sólo ligeros cambios—, es también la denominación asignada al subtipo causante de la famosa pandemia de 1918-19 (la impropia e injustamente todavía llamada por algunos «gripe española», como es sabido).

Asimismo, el prescindir de la característica de *porcina* alegando que causa enfermedad en los humanos, no tiene mucho sentido, ya que, paralelamente, se denomina *gripe aviar* a la que se presenta con más o menos intensidad en las aves y puede ser grave en el hombre, causada por el subtipo A/H5N1.

Tal vez una denominación que evita recelos comerciales o susceptibilidades patrioterías, además de ser precisa, es la que proponemos [coincidente con la últimamente sugerida por organismos internacionales, «2009 A(H1N1)»], de **gripe A/H1N1 (2009)**, en que la indicación del subtipo viene acompañada por la del año de su detección oficial, ésta como importante dato que concreta el año de caracterización de la cepa.

2. ALGUNOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS

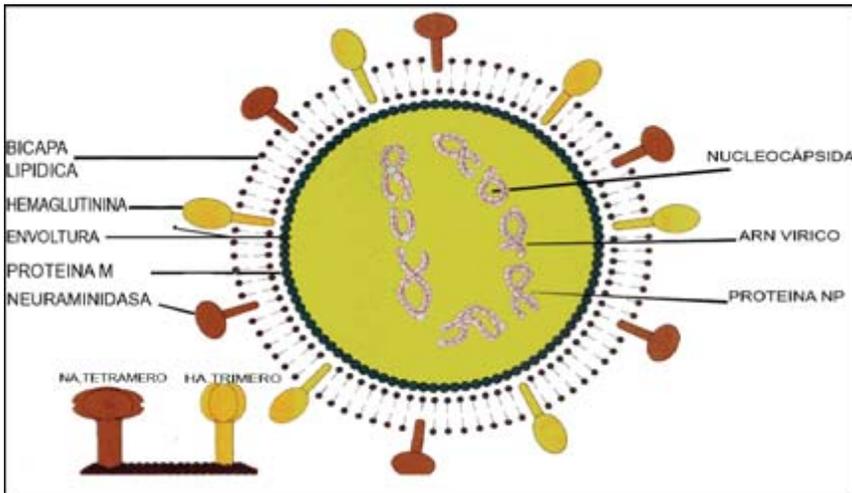
En el segundo viaje de Colón llegan cerdos, caballos y otros animales domésticos a la isla de Santo Domingo. Como mínimo, una cerda (comprada previamente en la isla canaria de La Gomera) padecía gripe. El 9-XII-1493, nada más desembarcar, numerosos navegantes (entre ellos Colón) y sobre todo los indígenas americanos, enfermaron y algunos fallecieron. «*Los indios murieron debido a enfermedades y no a la crueldad de los españoles*» (2).

- 1918-1919 Identificación del subtipo de virus H1N1 (según criterios serológicos).
- 1931 El virus H1N1 es aislado del cerdo por Shope.
- 1932-1934 Aislamiento a partir de humanos del virus H1N1 y su caracterización por Smith, Andrewes y Laidlaw.

- 1957-1968 Aparición del subtipo H2N2.
- 1976 Reparición en cerdos del subtipo H1N1, que perdura actualmente.
- 1983 El virus H1N1 puede ser transmitido (según Scholtissek) de aves a cerdos y viceversa.
- 1983 Al menos en una cepa de H1N1, existen tres zonas antigénicas diferentes en su proteína no estructural NS1 (*Non Structural NS1*).

3. ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA GRIPE TIPO A

Sus componentes mejor conocidos son: Los segmentos de ARN números 1, 2 y 3, que se hallan relacionados, respectivamente, con la polimerasa básica 2 (PB2), la polimerasa básica 1 (PB1) y la polimerasa ácida (PA). El número 4 codifica la biosíntesis de la hemaglutinina (HA); el número 5, la de la nucleoproteína integrante de la nucleocápsida; el número 6, la neuraminidasa (NA); el número 7, la de



[Especialmente en otras publicaciones del autor puede hallarse información acerca de la composición y ciclo biológico del virus de la gripe (4-7), y de forma resumida en la página de esta Real Academia www.ranf.com].

las proteínas M1 y M2, componentes de la matriz de la envoltura, y el número 8, la de las proteínas no estructurales, NS1 y NS2. (A la proteína no estructural NS1 se concede últimamente gran importancia en relación con la patogenicidad del subtipo A/H1N1 causante del brote del año 2009, según se señala más adelante.) Las actividades de la HA y de la NA radican en los «cráteres» o cavidades de sus cabezas. El monómero de la HA puede efectuar la «fusión» del virus con la membrana de la célula hospedadora. Para la NA sólo el tetrámero es la forma activa, cuya función principal estriba en la liberación de los viriones recién formados, evitando su acumulación (3).

4. «LA GRIPE PORCINA PASA A SER GLOBAL»

El 30 de abril de 2009, éste era el título de un trabajo publicado en la revista *Nature*: «Swine flu goes global» (8). En él se indica:

- Que el virus parece haber prendido inicialmente en Méjico, hacia mediados de marzo de 2009, aunque su existencia «oficial» se anunció el 23 de abril.
- Que algunos científicos piensan que pudo haber casos antes y quizá fuera de Méjico.
- Que la genética del virus es tan novedosa que es imposible que los humanos presenten mucha inmunidad frente a ella.
- Que «el riesgo y amenaza del H5N1 [aviar] permanece como antes» (8).
- También en la revista *The Lancet*, el 2 de mayo, se comenta el riesgo de esta gripe (9). Desde el 11 de marzo al 4 de mayo se han publicado en la revista *Science* del 8 de mayo (10) datos sobre el origen de este brote.
- Y, a partir del 18 de marzo y hasta el 18 de mayo, dicha cronología aparece en *Nature news* (11).
- Además, en la prensa general se vienen recogiendo informaciones, generalmente con rapidez y rigor, procedentes de organismos oficiales como la OMS, etc., relativas sobre todo a los países afectados y a las medidas preventivas recomendadas.

5. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y ORIGEN DEL VIRUS A/H1N1 (2009) QUE CIRCULA EN SERES HUMANOS

- Ya el 30 de abril de 2009 se señala en la revista *Nature* la complejidad de la composición génica y la diversa procedencia de los componentes de la cepa circulante en humanos, en los términos siguientes: «Es una cepa H1N1 que combina un triple agrupamiento primeramente identificado en 1998 —que incluye [genes de virus de] gripe humana, porcina y aviar— con dos nuevos genes de virus porcino H3N2 procedente de Eurasia, ellos mismos de origen humano reciente» (8).
- En la revista *Science* del 1 de mayo de 2009 se da a conocer que, según información aportada por el antes mencionado CDC norteamericano y la canadiense PHAC (= *Public Health Agency of Canada*), «el H1N1 en circulación combina piezas de virus porcino y aviar de América del Norte, con secuencias [de virus] humano y porcino de Europa y Asia» (12).
- Una semana más tarde, el 7 de mayo de 2009, el *New England Journal of Medicine* informa oficialmente de que «a finales de la década de 1990, múltiples cepas y subtipos [H1N1, H3N2 y H1N2] de un triple reagrupamiento —[triple-reassortant]— de virus porcino de gripe A (H1) —cuyos genomas incluyen combinaciones de segmentos de genes de virus de la gripe aviar, humana y porcina— han surgido, y llegado a ser predominantes en las pjaras de América del Norte» (13).
- Datos cuantitativos se indican en la publicación de *Science* del 8 de mayo de 2009, además de advertir que su origen y su forma de evolucionar «sigue siendo un misterio»; así, se detalla que alrededor de un tercio del virus es procedente del «clásico» de América del Norte de la gripe porcina, otro tercio es del aviar de América del Norte, y el tercio restante está dividido a partes iguales entre el porcino eurasiático y el humano. Los datos numéricos son: Para el primer tercio: 30,6 por 100 [relativos a los componentes HA, NP y NS (véase apartado 3 de este artículo)]; para el segundo: 34,4 por 100 (PB2 y PA); para el tercero: 17,5 por 100 (NA y MP), y 17,5 por 100 (PB1)] (10, 14).

- Otros detalles se dan a conocer en la amplia publicación, coordinada por Nancy J. Cox, de un trabajo firmado por 58 investigadores realizado en 26 laboratorios, aparecida en *Scienceexpress* de 22 de mayo de 2009, en que se destaca que «la carencia de similitud entre virus A/H1N1 (2009) y sus allegados indica que sus segmentos de genes han estado circulando sin ser detectados durante un largo periodo. Su baja diversidad genética sugiere que su introducción en los humanos fue un suceso único o múltiples sucesos de virus similares. Generalmente no hay en los virus presentes de A/H1N1 (2009) marcadores moleculares predictibles de adaptación, sugiriendo que determinantes moleculares no reconocidos podrían ser responsables de la transmisión entre humanos. Desde el punto de vista antigénico [estos] virus son homogéneos y similares a los porcinos de América del Norte, pero distintos de los humanos H1N1 de [gripe] estacional» (15).
- La composición de la hemaglutinina del virus H1N1 de la gripe que circuló entre septiembre y diciembre de 2008 respecto a la del H1N1 de abril de 2009 muestra grandes diferencias en relación con sus aminoácidos; lo que significa que los anticuerpos frente a una de ellas no serían eficaces frente a la otra (16).
- Ahora bien, además de todo lo antes indicado, en relación con la patogenicidad del subtipo H1N1 y su cepa causante del actual brote epidémico, se ha concedido últimamente atención especial al componente vírico denominado *proteína no estructural NS1*, según se comenta a continuación.

6. PROTEÍNA NO ESTRUCTURAL NS1: SU INFLUENCIA EN LA PATOGENICIDAD DEL VIRUS DE LA GRIPE

- El gen NS, que codifica las proteínas víricas NS1 y NS2, es altamente variable. Existe un ligando en el extremo de la NS1 que se une a otras moléculas implicadas en «muchas rutas de señalización intracelular» (17).
- La proteína «NS1 actúa como un antagonista de la inducción del interferón en células infectadas mediante secuestro del

ARN de doble banda o por supresión del proceso postranscripcional de los ARNm» (18).

- «Las actividades biológicas de la proteína NS1 son probablemente específicas de la cepa [vírica] y del tipo de célula. [...]. El papel principal de la NS1 es como antagonista del interferón tipo I. [...] La NS1 se une directamente a la subunidad p85 β de la fosfatidilinositol-3-cinasa» (19).
- «La proteína NS1 del virus de la gripe A es un factor importante de virulencia que es esencial para la patogénesis. La NS1 funciona dañando la inmunidad natural y la adquirida al inhibir la transformación del tipo de señal del hospedador y la expresión del gen, pero su mecanismo de acción no está del todo esclarecido. [...] La NS1 forma un complejo inhibitor con [compuestos] que son clave para la maquinaria exportadora del ARNm, que interactúa con los ARNm y las nucleoporinas» (20).
- Un nuevo determinante de la virulencia de los virus de la gripe: Los cuatro residuos C-terminales de la proteína NS1. [...] La proteína NS1 funciona de varias maneras para vencer la respuesta inmune innata. [...] Virus conteniendo secuencias de NS1 de los altamente patógenos H1N1 de 1918 y aviares H5N1 mostraron virulencia incrementada en ratones infectados» (21).
- La NS1 «es una pequeña proteína multifuncional que participa en interacciones ARN-proteína y proteína-proteína. [...] Una función importante de la NS1, como factor de virulencia, es la inhibición de la producción de ARNm del interferón β y otros ARNm antivirales» (22).
- Otra interesante aportación en este enfoque es el relativo a la proteína TRIM25 (23).

7. SITUACIÓN ACTUAL ACERCA DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS H1N1 Y OTROS AGENTES ANTIGRIPALES

- Parece ser que la gravedad potencial de la gripe ocasionada hasta ahora por este virus es relativamente leve, aunque la

Historia nos dice que la primera ola de la pandemia de 1918 fue también suave.

- En el Grupo Asesor Estratégico de Expertos sobre Inmunización de la OMS se preguntan si hay pruebas suficientes para recomendar a los fabricantes la elaboración de vacunas a gran escala. Por el momento, la recomendación era tener prevista la preparación necesaria para empezar.
- La capacidad de fabricación a gran escala de la nueva vacuna podría estar a punto hacia el mes de julio [de 2009]. La capacidad global de unos 700-900 millones de dosis anuales, que podría aumentarse hasta 1-2 billones de dosis, podría alcanzarse en su 50 por 100 hacia Navidad. Esto puede también depender de si se necesitaran una o dos dosis [individuales] de vacuna para ser eficaces (24-26).
- Semanalmente se celebran teleconferencias con los fabricantes de vacunas, no sólo de las grandes multinacionales, sino de las pequeñas compañías, habiendo también invitado a las de Rusia y China.
- Acerca de la preparación de la vacuna específica para esta cepa de virus H1N1, D. Butler (*Nature*, 14-V-2009) resume la información facilitada por la especialista del *New York Medical College*, la inmunóloga Doctora Bucher (27).

Aun cuando se emplean virus inactivados para la elaboración de la vacuna contra la gripe estacional, se ha propuesto (a mediados de mayo de 2009) por la OMS (25) la utilización de virus vivos atenuados para la preparación de la vacuna del brote H1N1 asociado a la nueva gripe de 2009, por:

- No necesitar estas vacunas adyuvantes para incrementar su eficacia.
- No necesitar jeringas, al poderse administrar por vía nasal.
- Prepararse con un rendimiento superior (con un huevo se pueden obtener 50-100 dosis, mientras que sólo una dosis si es para vacuna de virus inactivado).
- Así como el H1N1 de la gripe estacional está presentando resistencia al fármaco *Oseltamivir* (*Tamiflu* comercialmen-

te) (6), no es resistente la cepa de H1N1 de la gripe «porcina»; ni tampoco ésta lo es al otro fármaco autorizado: el *Zanamivir* (*Relenza*) (6). Pero dicha resistencia puede aparecer.

- El papel de los fármacos contra el H1N1 y su uso como preventivos sigue siendo un asunto controvertido (28).
- También nuevas vías de tratamiento, como las que emplearían *fármacos anti-inflamatorios* [del tipo *estatinas*], *deben ser tomadas en consideración* [por ser fácilmente accesibles y económicas], especialmente en países con dificultad para disponer de vacuna o de antivirales anti-neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) (7).
- Finalmente, parece lógico pensar que la experiencia adquirida en pasadas epidemias puede ser útil para evitar o remediar los problemas derivados de las posibles epidemias o pandemias previsiblemente venideras (29).

8. NOTA ADICIONAL

La Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Margaret Chen, el 11 de junio de 2009, ha elevado la consideración de alarma de fase 5 reconocida hasta ahora a la máxima de 6, según la cual el virus se contagia de persona a persona en un tercer país distinto de la región de la OMS donde se detectó inicialmente.

Esto equivale a admitir la existencia de una pandemia —la primera en el siglo XXI—, por una notable ampliación de la propagación geográfica del virus; pero no significa forzosamente un aumento de su peligrosidad en los humanos. La Sanidad española parece ser que «dejará de contar casos porque es como la gripe normal».

Hasta el 12 de junio de 2009, el número de casos confirmados en el mundo ascendía a 28.774, con un total de 144 muertes, afectando a 74 países; si bien las diferencias entre éstos era muy marcadas. Así, desde los 1.317 casos (con 27 muertes) en EE.UU., y 6.241 casos (con 108 muertes) en México, las cifras descienden muy significativamente en otros países, Canadá, por ejemplo, con 2.446 casos (con cuatro muertes); Chile, con 1.694 (y dos), respectivamente, etc. En España el número de afectados era de 357 (y ninguna muerte).

Tal vez estas cifras sean inferiores a las reales, ya que cabe la posibilidad de que en algunos países el control sanitario no sea muy estricto.

Por último, el riesgo de que los contagios se incrementen en zonas del hemisferio sur en coincidencia con el invierno es otro factor a tomar en consideración.

9. AGRADECIMIENTOS

A don Manuel Tirado Juárez (de esta Real Academia) por la transcripción del texto.

A don Javier Escudero (de la Secretaría del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca) y a doña María Jesús Marcos (de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de Salamanca) por su colaboración en algunas búsquedas bibliográficas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Enserink, M. (2009) Swine Flu Names Evolving Faster Than Flu Itself. *Science*. 234: 871.
2. Guerra, F. (1985) La influenza, y no los españoles, acabó con los indios americanos. *El Médico*. 4-10-1985.
3. Cabezas, J. A. & Hannoun, C. (1990) La gripe y sus virus. *Inv. Ciencia*. 159: 62-69.
4. Cabezas, J. A. (1990) Datos sobre las pandemias de la gripe de 1889-90 y 1918-19 en Madrid y Salamanca, y estudios sobre la sialidasa [...]. *Discurso de recepción como Académico de Número, R. Acad. Nac. Farm.* Madrid.
5. Cabezas, J. A. (2004) Datos actuales sobre virus de la gripe de patos salvajes y pollos, y virus de la gripe tipo C. *Monografía conjunta de las R. Acad. Nac. de Medicina y Farmacia*.
6. Cabezas, J. A. (2006) Inhibidores de la neuraminidasa [...]. *R. Acad. Nac. Farm. Monografía XXI*, 187-239.
7. Cabezas, J. A. (2009) El virus de la gripe aviar: nuevos aspectos relativos a su patogenicidad y a estrategias para combatirlo. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 75: 233-254.
8. Butler, A. (2009) Swine flu goes global. *Nature*. 458: 1082-1083.
9. (Editorial) (2009) Swine influenza: how much of a global threat? *The Lancet*. 373: 1495.

10. Cohen, J. (2009) Out of Mexico? Scientists Ponder Swine Flu's Origins. *Science*. 234: 700-703.
11. (Nature) (2009) Timeline: Swine flu. *Nature news*, «on line». 29 de abril de 2009.
12. Cohen, J. & Enserink, M. (2009) As Swine Flu Circles Globe, Scientists Grapple with Basic Questions. *Science*. 234: 572-573.
13. Shinde, V.; Bridges, C. B. [...] & Finnelly, L. (2009) Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009. *N. Engl. J. Med.*, «on line». 7 de mayo de 2009.
14. Butler, D. (2009) How severe will the flu outbreak be? *Nature*. 459: 14-15.
15. Garten, R. J.; Davis, C. T. [...] & Cox, N. J. (2009) Antigenic and Genetic Characteristics of Swine Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Scienceexpress*. 22 de mayo de 2009.
16. Cohen, J. (2009) Flu Researchers Train Sights on Novel H1N1. *Science*. 234: 870-871.
17. Normile, D. (2006) Genomic Analysis Hints at H5N1 Pathogenicity. *Science*. 311: 457.
18. Kniken, T.; Holmes, E. C. [...] & Grenfeld, B. T. (2006) Host Species Barriers to Influenza Virus Infections. *Science*. 312: 394-397.
19. Hales, B. G.; Jackson, D. [...] & Randall, R. E. (2006) Influenza A virus NS1 protein binds p85 β and activates phosphatidylinositol-3-kinase signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103: 14194-14199.
20. Satterly, N.; Tsai, P.-L. [...] & Fontoura, B. M. A. (2007) Influenza virus targets the mRNA export machinery and the nuclear pore complex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104: 1853-1858.
21. Jackson, A.; Hossain, M. D. [...] & Lamb, R. A. (2008) A new influenza virus virulence determinant: The NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105: 4321-4386.
22. Das, K.; Ma, L.-C. [...] & Montelione, G. T. (2008) Structural basis for suppression of a host antiviral response by influenza A virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105: 13093-13098.
23. Gack, M. U.; Albrecht, R. A. [...] & García-Sastre, A. (2009) Influenza A Virus NS1 Targets the Ubiquitin Ligase TRIM25 to Evade Recognition by the Host Viral RNA Sensor RIG-I. *Cell Host & Microbe*. 5: 439-449.
24. Butler, D. (2009) Marie-Paule Kieny. The Vaccine research director of the WHO, on swine flu. *Naturenews*, «on line», 13 de mayo de 2009.
25. Butler, D. (2009) Vaccine decisions loom for new flu strain. *Nature*. 459: 144-145.
26. Enserink, M. & Kaiser, J. (2009) Devilish Dilemmas Surround Pandemic Flu Vaccine. *Science*. 234: 702-04.
27. Butler, D. (2009) The virus grower. Immunologist Doris Bucher talks about cultivating the swine flu virus. *Naturenews*, «on line». 14 de mayo de 2009.
28. Couzin-Frankel, J. (2009) What Role for Antiviral Drugs? *Science*. 234: 705.
29. Cohen, J. (2009) Past Pandemics Provide Mixed Clues to H1N1's Next Moves. *Science*. 234: 996-997.

NOTA FINAL

Según la OMS, el 13-X-2009 se habían producido 4.525 muertes en el mundo por esta pandemia. El 25-IX-2009, de ellas 36 en España (la primera el 10-VII-2009).

Con posterioridad a la presentación del presente trabajo (el 9-VI-2009) han sido publicados artículos estrechamente relacionados con su contenido, que confirman y amplían lo en él expuesto. Algunos de los más destacados son los que se indican seguidamente, por orden esencialmente cronológico:

- Dawood, F. S.; Jain, S. [...] & Uyeki, T. M. (2009) Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N. Engl. J. Med.* 360: 2605-2615.
- Belshe, R. B. (2009) Implications of the Emergence of a Novel H1 Influenza Virus. *N. Engl. J. Med.* 360: 2667-2668.
- Neumann, G.; Noda, T. & Kawaoka, Y. (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature.* 459: 931-939.
- [Editorial] (2009) Animal farm: pig in the middle. *Nature.* 459: 889.
- Fraser, C. [...] López-Gatell, H. [...] & Roth, C. (2009) Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science.* 234: 1557-1561.
- Smith, G. J. D.; Vijaykrishna, D. [...] & Rambaut, A. (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature.* 459: 1122-1125.
- Soares, C. (2009) Eyes on the Swine. *Scient. Am.* Jul. 9-10.
- Lipsitch, M.; Riley, S. [...] & Ferguson, N. M. (2009) Managing and Reducing Uncertainty in an Emerging Influenza Pandemic. *N. Engl. J. Med.* 361: 112-115.
- Lange, E.; Kalthoff, D. [...] & Vahlenkamp, T. W. (2009) Pathogenesis and transmission of the novel swine origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection in pigs. *J. Gen. Virol.*, «on line». 10 de julio de 2009.
- Pérez-Padilla, R.; de la Rosa-Zamboni, D. [...] & Cordova-Villalobos, J. A. (2009) Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.* 361: 1-10.
- Trifonov, V.; Khiabani, H. & Rabadan, R. (2009) Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. *N. Engl. J. Med.* 361: 115-119.
- Butler, D. (2009) Regulators face tough flu-jab choices. *Nature.* 460: 446.
- Enserink, M. (2009) Ferrets Shed Light on New Virus's Severity and Spread. *Science.* 325: 17.
- Munster, V. J. [...] Osterhaus, A. D. & Fouchier, R. A. (2009) Pathogenesis and Transmission of Swine Origin 2009 A (H1N1) Influenza Virus in Ferrets. *Science.* 325: 481-483.

- Maines, T. R. [...] Cox, N. J. [...] & Tumpey, T. M. (2009) Transmission and Pathogenesis of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses in Ferrets and Mice. *Science*. 325: 484-487.

*** Información de contacto:**

Doctor José Antonio Cabezas Fernández del Campo.
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Paseo Carmelitas, 43, 7.º A.
37002 Salamanca (España).