

La gripe A/H1N1(2009) y su tratamiento: Resumen de sus principales aspectos

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 12 de marzo de 2010.

RESUMEN

A mediados de marzo de 2009 se temía la aparición de una nueva epidemia (o pandemia) de gripe que se esperaba pudiera proceder del subtipo A/H5N1 causante de la gripe aviar. Pero surgió, inesperadamente en Méjico y enseguida se propagó a EE.UU. y al resto del mundo, una «nueva gripe», de origen porcino, resultante de un complejo **agrupamiento de segmentos de genes** (no por mutación) cuyo origen pronto se averiguó que era el siguiente: 1/3 procedente del aviar de América del Norte, otro 1/3 del porcino de igual procedencia, y el aproximadamente 1/3 restante integrado a partes iguales por los de origen humano y porcino de procedencia eurasiática.

Realmente, **lo «nuevo» de este virus** no era el subtipo —que es el mismo de la famosa pandemia de 1918-19 (la impropia e injustamente llamada «gripe española»)—, sino el continente de su origen (América del Norte, no Asia); también, la estación del año de su aparición (la primavera, en lugar de finales del otoño); y, finalmente, la mayor letalidad en jóvenes, respecto al virus H1N1 causante de la gripe estacional, aun siendo su mortalidad no superior estadísticamente a la causada por éste.

Dada la complejidad génica del «nuevo» virus, se pensó, lógicamente, que no existiría inmunidad significativa en los seres humanos respecto a él; pero en el otoño de 2009 se ha publicado que sí hay cierto grado de **inmunidad**, previamente adquirida, en algunos sectores de población, dependiendo de la edad.

Pronto se organizó internacionalmente **la preparación de vacunas** adecuadas, optándose por utilizar las técnicas tradicionales con huevos de gallina, preferentemente con virus inactivados, y usándose en la mayoría de ellas adyuvantes que incrementan su poder inmunógeno.

En España, a mediados de noviembre de 2009, se inició la campaña de vacunación, estableciéndose una prioridad para los denominados «grupos de riesgo». De forma sorprendente, la aceptación de la vacunación ha sido menor de la esperada, incluso entre el personal sanitario (e igual ha sucedido en Francia).

También se consideró conveniente prever la utilización adecuada (restringida a casos graves de hospitalizados, para evitar la aparición de cepas resistentes) de **los agentes antivirales oseltamivir (tami-flu) y zanamivir (relenza)**, los cuales interrumpen el ciclo biológico del virus por inhibir la enzima de éste llamada neuraminidasa (o sialidasa), cuya actividad es indispensable para la liberación de los viriones recién formados de la superficie externa de la dañada célula hospedadora.

A la vista de la comprobada benignidad de la temida pandemia, a comienzos del año 2010 **se ha estimado por ciertos sectores (también algunos sanitarios) que se había exagerado por parte de los organismos internacionales responsables el riesgo de la misma**, achacando tal actuación a los intereses de las compañías farmacéuticas fabricantes de vacunas.

Los responsables de los organismos oficiales han acreditado que las medidas adoptadas eran las razonables ante un peligro desconocido, que aún no está desaparecido y que puede incluso aumentar si resultaran cepas más patógenas por mutación o por reagrupamiento del «nuevo» virus con el H5N1, causante de la gripe aviaria, o con el H9N2. Consideran que con las medidas tomadas se han evitado los errores cometidos en 1918-19, en que (además de

carecerse de los conocimientos y recursos actuales) se intentó luchar con remedios ineficaces, y con un exceso de confianza y engaños a la población.

Palabras clave: Gripe A/H1N1; Gripe A/H1N1(2009); Gripe A; Gripe porcina; Gripe «mexicana»; Pandemia de gripe; Vacunas contra la gripe A; Oseltamivir; Tamiflu; Zanamivir; Relenza.

ABSTRACT

The influenza 2009 A(H1N1) and its treatment: A summary of its main features

At the middle of March 2009 an A(H1N1) 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 eurasian swine and human origin.

The new modality of influenza emerged initially in Mexico and immediately after in United States of America; its propagation in many other countries on several continents has been very rapid.

Actually, what «was new was not just the virus but also the continent origin (North America, not Asia), the season of origin (spring, not late fall), and the cohort at risk for infection and death (children and young adults, not infants and the elderly)».

Contrary to earlier speculation, it seems that a certain level of immune protection against the new influenza A(H1N1) virus has been previously acquired by some sectors of population, depending on age.

Vaccine production was internationally organized. Most licensed flu vaccines consist of inactivated egg grown virus, then purified and generally adjuvants added.

Furthermore, the neuraminidase (= sialidase) inhibitors oseltamivir (Tamiflu) and zanamivir (Relenza) have been used in treatments, mainly in children, at the hospitals. The risk of appearance of resistant strains advised cautious dispensation.

Certain people considerer that perhaps some official sanitary authorities have been influenced by pharmaceutical companies to deliver an exaggerated message about the risk of this pandemics and have helped to intensify the vaccination campaigns. However, they argued that the risk of a reassortant virus containing segments of avian H5N1 or H9N2, which could result in chimaeric viruses with very dangerous characteristics, should be avoided with preventive vaccination and the use of antiviral agents.

Key words: Influenza A(H1N1); Influenza 2009 A(H1N1); Influenza A; Swine influenza A(H1N1); Swine flu; Schweinegrippe; Mexican flu; California flu; American flu; Pandemics influenza; Vaccines against influenza; Oseltamivir; Tamiflu; Zanamivir; Relenza.

* * *

La prestigiosa revista *Science* de 20-3-2009 mostraba la figura de un hombre cubierto por un paraguas para protegerse de una lluvia de virus de la gripe, y debajo aparecía la frase: ***Preparándose para una tormenta de virus.***

Verosímilmente, aludía esta imagen al temido peligro de la entonces esperada gripe aviar. Sin embargo, la que surgió en esas mismas fechas (el 18-3-2009) fue una «**nueva gripe**», distinta de la aviar, en Méjico, que pronto se extendió al Estado norteamericano de California. Estas circunstancias pudieron determinar el que se la denominara inicialmente *gripe mexicana (Mexican flu)*, *gripe americana (American flu)*, *gripe californiana (California flu)*; y, en razón a su procedencia animal inmediata, *gripe porcina*.

Pero, para evitar recelos con posibles vinculaciones patrióticas no gratas —como ocurrió lamentablemente en 1918-19 con la injusta y erróneamente llamada «gripe española»— y para evitar el previsible descenso en el consumo de productos de cerdo, se acordó por los Organismos Internacionales denominarla ***Influenza 2009 A(H1N1)***; en español: **gripe A/H1N1(2009)**. También se han ido aceptando expresiones simplificadas como **gripe A/H1N1** (que puede inducir a confusión con la de 1918-19); e incluso otras menos precisas, como **gripe A**, o «**la nueva gripe**».

Se apreció enseguida la rapidez de su propagación, que determinó la declaración por la Organización Mundial de la Salud, OMS, en junio de 2009, de **fase pandémica**; aunque esto no significaba el que fuera especialmente mortífera. En efecto, pronto se dedujo que su gravedad no era superior a la de la gripe estacional, que causa numerosos fallecimientos cada año. No obstante, el 7-8-2009 se contabilizaban 1.321 muertos (procedentes mayoritariamente de Méjico, seguido de EE.UU., aun cuando aquí el número de afectados había sido bastante más elevado que en el país azteca); el 6-9-2009 la cifra se elevaba a 5.712; y el 30-12-2009 a 11.516.

La revista *New England Journal of Medicine* del 12-11-2009 señalaba que «**lo que es “nuevo” de la «nueva gripe»** no es el subtipo de virus, sino el continente de origen del virus (América del Norte, no Asia), la estación del año en que se origina (la primavera, no finales del otoño), el [mayor] riesgo de infección y muerte (en niños y adultos jóvenes, no en bebés y ancianos)».

Con gran rapidez y eficacia se determinó por los organismos competentes (principalmente de EE.UU.) **la filogenia genética** de la variante en cuestión; la cual resultó ser inesperada y compleja en su composición. Por el mecanismo de *reagrupamiento* génico (*reassortment*) —que no es propiamente «recombinación» ni «mutación» sino el resultado de una integración de segmentos de genes de variada procedencia— se halló que el virus causante de «la nueva gripe» contenía genes de gripe aviar de América del Norte (34,4%), correspondientes a la *polimerasa básica 2* y a la *polimerasa ácida*; de la «clásica» porcina de América del Norte (30,6%), relativos a la *hemaglutinina*, *nucleoproteínas* y *proteínas no estructurales*; y aproximadamente el 1/3 restante, distribuido a partes iguales, entre los de procedencia humana (17,5%), correspondiente a la *polimerasa básica 1*, y los de origen euroasiático (17,5%), vinculados con la *neuraminidasa* (= *sialidasa*) y *proteínas matriz de la envoltura* (según Cohen, *Science*, 8-5-2009). También se dedujo que el intercambio de algunos de estos segmentos génicos se había producido años atrás en distintas épocas.

La novedad y complejidad de esta variante del subtipo A/H1N1 hizo pensar inicialmente que se carecería por parte de los seres humanos de **inmunidad** respecto a ella. Sin embargo, según la re-

vista *Proceedings of the National Academy of Sciences* del 1-12-2009, sí existiría alguna inmunidad previa en ciertos sectores de población (dependiendo de la edad).

Se han hallado **diferencias entre la patogenicidad de esta variante y la de la causante de la gripe estacional**, aun perteneciendo ambas al mismo subtipo. Al igual que el virus de la gripe estacional, el pandémico infecta las cavidades nasales de hurones, pero sólo éste penetra fácilmente en los pulmones (*Science*, 3-7-2009). Ello puede ser debido a que el primero se introduce en las células de las vías respiratorias superiores, enlazándose con los glicoconjugados (glicoproteínas y glicolípidos) que en su extremo terminal llevan el ácido *N*-acetilneuramínico unido a la galactosa por enlace α 2-6, mientras el virus de la gripe pandémica penetra en las células del tracto respiratorio inferior, que son ricas en uniones α 2-3 (*Nature*, 12-11-2009).

Asimismo, la peculiar patogenicidad de este último puede verse favorecida por la estructura de la neuraminidasa resultante del nuevo reagrupamiento génico (*Nature Biotechnology*, 11-2009).

¿Podría convertirse en más letal este virus?

Se sigue investigando si el altamente transmisible virus A/H1N1 pandémico podría originar (por reagrupamiento con el A/H5N1 aviar) una variante con las peores propiedades de ambos, que son la gran capacidad de transmisión del H1N1 y la gran letalidad del H5N1. También podría hacerlo, hipotéticamente, con otras variantes.

Por otro lado, la Agencia de la ONU para la Agricultura y la Alimentación (FAO) informó a finales de agosto de 2009 de que las autoridades de Chile alertaron, el 20-8-2009, de la existencia de pavos en dos granjas avícolas contagiados por una cepa pandémica del H1N1 (2009), idéntica a la que circulaba entre los humanos (recuérdese que, hasta entonces, se consideraba que sólo los humanos y los cerdos habían sido afectados por dicha cepa H1N1).

¿Qué remedios se han venido aplicando para prevenir o tratar esta gripe?

La mayor parte de los siguientes, con más o menos intensidad (bajo el asesoramiento y control de los Organismos correspondientes, tales como OMS, FAO, Ministerios de Sanidad respectivos, centros de investigación públicos y privados):

- Información internacional y nacional, no alarmista pero tampoco engañosa (como sucedió en 1918-19).
- Utilización (*mutatis mutandis*) de una estrategia basada en los medios preventivos y recursos terapéuticos potencialmente preparados para la temida pandemia prevista de gripe aviar, que hasta ahora no se ha producido; entre los que se hallan:
 - activación de las redes de alerta internacionales;
 - preparación de vacunas, no dependiendo solamente de la disponibilidad de huevos de gallina sino pudiendo utilizar cultivos celulares;
 - fabricación incrementada de antivirales (inhibidores de la neuramidasa), los cuales son de fácil conservación (a diferencia de las vacunas);
 - planes de distribución, entre todos los países necesitados, de vacunas y/o antivirales;
 - disponibilidad, en países pobres, de fármacos como las estatinas, que pueden paliar la carencia de vacunas o antivirales, sustituyéndolos (véase Cabezas, J. A., 2009a).

En relación con las **vacunas**, el temor a la aparición de la gripe aviar había aconsejado a las autoridades sanitarias internacionales prever la posibilidad de tener que fabricar estas herramientas preventivas con más rapidez que la habitual elaboración anual de las destinadas a la gripe estacional. Por ello, a mediados de mayo de 2009 (*Nature*, 13-5-2009) se habían tomado medidas por el «Grupo Asesor Estratégico de Expertos sobre Inmunización de la OMS» en cuanto a capacidad global de fabricación de dosis.

Se dudó de si sería conveniente seguir aplicando los métodos tradicionales de fabricación de vacunas o si sería preferible utilizar

otros, más rápidos pero menos comprobados, como los que utilizan cultivos celulares. También se analizó lo relativo al uso para vacunas de virus atenuados o inactivados, o los fragmentos de éstos, así como el empleo o no de adyuvantes que incrementan el poder inmunógeno (economizando las dosis vacunales).

En general, se ha optado por las experimentadas técnicas tradicionales para fabricar las vacunas con virus inactivados, llevando además frecuentemente adyuvantes, salvo en este caso las destinadas a embarazadas y niños (datos adicionales y sobre otros tipos de vacunas pueden encontrarse en Cabezas, J. A., 2009a; y en la página www.ranf.com).

Hacia finales de julio de 2009, **España había contratado la adquisición de 37 millones de dosis de vacuna** a los principales laboratorios fabricantes extranjeros, ya que aquí hasta ahora no se hacen, previendo vacunar (mediante dos dosis) a un 40% de la población.

Ante la eventual escasez de vacuna o necesidad urgente de vacunación, se establecieron unos grupos de riesgo, integrados por: enfermos crónicos graves (con problemas cardiovasculares o respiratorios, insuficiencia renal, etc.); niños hasta catorce años (unos 6,5 millones); embarazadas (aproximadamente medio millón al año); profesionales sanitarios y trabajadores de servicios esenciales (unos 4,5 millones); a ellos se añadieron ulteriormente los de otras profesiones.

Comparando con lo acordado por **otros países**, se deduce que han existido notables diferencias en este asunto entre unos y otros. Así, Australia previó la necesidad de 21 millones de dosis, con objeto de poder vacunar a toda la población. (Téngase en cuenta que, al hallarse situada en el hemisferio austral, su riesgo de sufrir una gripe favorecida por el invierno no era coincidente con la del hemisferio norte, y podría sufrir una oleada más peligrosa.) Retrospectivamente puede ahora comprobarse que la amplia utilización allí de la vacuna y de antivirales ha evitado las grandes pérdidas (humanas y económicas) que lamentablemente sí se han producido en otros países sureños como Argentina, donde no se aplicaron tan intensamente estas medidas.

También el Reino Unido (donde se habían presentado enseguida, después de en Méjico y EE.UU., algunos casos de infección) concertó

una amplia vacunación para atender al 75% de la población, con 90 millones de dosis.

En Francia, para vacunar ese mismo porcentaje, 75%, se necesitó reservar 94 millones de dosis; mientras que en EE.UU. se previó vacunar el 50% de la población (preferentemente embarazadas, niños y ancianos), destinando a ello 160 millones de dosis.

Italia, dando prioridad asimismo a adultos y ancianos, estableció el mismo porcentaje de vacunación que España, el 40%, con 48 millones de dosis. En cambio, Alemania consideró conveniente vacunar únicamente el 25% de su población, con 48 millones de dosis.

Respecto a otros continentes, algunos ejemplos son: China, que ha actuado con gran rapidez en su campaña de vacunación, aunque parece ser lo haya hecho con un número relativamente bajo de dosis (90.000); Sudáfrica, empleando sólo antivirales; e India, sin intentar amplias campañas.

¿Por qué numerosas personas (del ámbito sanitario en gran proporción) no se han vacunado, frente al virus A/H1N1 pandémico?

En España —donde ha estado disponible la vacuna en los centros adecuados desde el 15-11-2009— ha habido sólo un limitado interés en ser vacunado incluso el personal sanitario. Situación similar se ha producido en Francia. ¿A qué puede ser esto debido?:

¿A la frecuente indiferencia y hasta escepticismo por parte de algunos profesionales sanitarios a aplicarse a sí mismos las medidas (preventivas o terapéuticas) que prescriben o recomiendan a sus eventuales pacientes o conocidos?

¿A la idea, en parte confirmada, de que algunos sectores de población mantienen cierta inmunidad, aunque sólo sea parcial, originada después de infecciones similares anteriores?

¿Ha podido contribuir a este desinterés el temor a que una acelerada producción de esta vacuna hubiera ocasionado la producción de ella sin todas las garantías que sí se cumplen para la elaboración de la vacuna de la gripe estacional, con la posibilidad de originarse situaciones como las que causaron inesperadamente el síndrome de

Guillain-Barré, en 1976 (en 1 entre 100.000 vacunados), que obligó a interrumpir por completo aquella amplísima campaña de vacunación en EE.UU., que estaba haciéndose con la vacuna A/NJ/1976/H1N1 de «gripe porcina» (*Journal of Infectious Diseases*, 15-7-2008)?

Recuérdese que dicho **síndrome de Guillain-Barré**, de origen desconocido y poco frecuente, afecta al sistema nervioso ocasionando una parálisis flácida, que viene precedida por episodios de infección respiratoria o gastrointestinal, estimándose que en su producción participan mecanismos autoinmunes.

Según el citado trabajo del *J. Infec. Dis.*, los responsables de la aparición de este síndrome pueden ser anticuerpos contra el gangliósido GMI. Probablemente, «los bajos niveles de neuraminidasa viral de la vacuna de 1976 pudieron permitir que una cantidad suficiente de ácido siálico permaneciera unido a la hemaglutinina viral, formando un complejo ácido siálico-hemaglutinina que mimetiza al gangliósido GM1».

Si las vacunas constituyen el principal remedio, de tipo preventivo, contra la gripe, se dispone desde hace pocos años de dos agentes terapéuticos oficialmente autorizados —y existe otro próximo a serlo probablemente—, que son el **oseltamivir** (comercialmente conocido como Tamiflu) y el **zanamivir** (Relenza). Son fármacos que pueden curar la gripe ocasionada por los virus de tipo A, si se inicia el adecuado tratamiento en las primeras 48 horas de haberse producido la infección. Se ha comprobado la aparición de alguna cepa resistente a estos medicamentos; por lo que se recomienda el uso restringido de los mismos, sólo para casos necesarios y no para la gripe estacional.

Actúan como inhibidores de la enzima del virus neuraminidasa (= sialidasa, E. C. 3.2.1. 18), interrumpiendo el ciclo biológico de éste al impedir la liberación de los viriones recién formados de la superficie externa de la dañada célula hospedadora; por lo que éstos quedan arracimados sobre dicha superficie (datos sobre la estructura química y mecanismo de acción de ambos agentes se detallan en el capítulo de Cabezas, J. A., de la monografía número XXI de la RANF, véase Bibliografía).

Un trabajo aparecido durante el verano pasado en la revista *British Journal of Medicine* (3-8-2009) hacía dudar de los beneficios del Tamiflu en cuanto al tratamiento de la gripe estacional, e insinua-

ba que respecto a la cepa A/H1N1 pandémica «aún quedaba por ser determinados».

Pocas semanas después, el 14-9-2009, otro artículo publicado en la misma revista por personal de Roche (laboratorio fabricante del producto) señalaba que el Tamiflu es un fármaco «eficaz y bien tolerado por los niños».

Independientemente de esta publicación, otra, aparecida en *New England Journal of Medicine* el 24-12-2009, confirmaba las ventajas del uso del oseltamivir en pacientes de gripe pandémica hospitalizados en China, a condición de comenzar su empleo tempranamente. (La independencia de los autores de este artículo respecto a los fabricantes del producto viene a reforzar el testimonio del anterior, vinculado al fabricante, demostrando la **utilidad del oseltamivir frente a la gripe pandémica.**)

En España, en relación con este fármaco, las autoridades del Ministerio de Sanidad han confiado al **Centro Militar de Farmacia de la Defensa**, situado en Burgos, la preparación de 1,2 millones de dosis para eventuales tratamientos; y se han elaborado allí envases de 30 comprimidos a partir de 1.656 kilogramos de fosfato de oseltamivir. (Es sabido que los Servicios Farmacéuticos Militares gozan, desde muchos años atrás, de un merecido prestigio en la preparación de eficaces medicamentos a bajo coste.)

Por otro lado e independientemente de todo lo anterior, quizá convenga indicar brevemente que, en enero de 2010, se ha intensificado en la prensa española una **campaña en contra de la vacuna destinada a la protección frente a la pandemia gripal**, atribuyendo a las empresas farmacéuticas internacionales fabricantes de la misma —conocidas con la imprecisa denominación de «las farmacéuticas»— presiones no sólo sobre los autores de artículos en revistas especializadas sino también sobre miembros de Organismos internacionales responsables de la salud, para exagerar la peligrosidad de la pandemia y así favorecer la producción y venta de dicha vacuna. La benignidad, hasta la fecha, de la temida pandemia ha contribuido a estas manifestaciones, procedentes en algunos casos asimismo del ámbito sanitario.

Así, han aparecido titulares como: «El gran fiasco de la gripe A», seguido de frases como: «Tras el susto llega el escándalo. El Consejo

de Europa empieza este jueves una investigación para determinar si la declaración de pandemia por parte de la OMS estaba justificada y si ha habido intereses económicos tras la campaña de vacunaciones masivas. [...] En el centro de la polémica se encuentra un virólogo de fama mundial que ha estado detrás de todas las alertas sanitarias de los últimos años: el holandés Osterhaus, al que ya llaman “el doctor Gripe”» (*XL Semanal*, 24-1-2010).

También otra publicación del mismo día pone el siguiente título: «El camelo de la gripe A»; y añade: «Nos han tomado el pelo» (*EL MUNDO*, 24-1-2010). Este mismo periódico, el 27-1-2010, dice: «La OMS, acusada de recibir sobornos. Sus científicos fueron pagados por farmacéuticas, según “Le Parisien”. La agencia de la ONU niega haber exagerado la alerta de la gripe A».

Ciertamente que ya meses antes, el 30-7-2009, la prestigiosa revista científica internacional *Nature* alertaba acerca del mencionado virólogo Osterhaus, advirtiendo que éste había avisado sobre el riesgo «de una “inminente” pandemia», mientras su colega Coutinho había indicado, en cambio, que «no hay que tener pánico». A su vez, la revista *Science* del 16-10-2009 señalaba, en relación con tal investigador que: «se ha afirmado que ha acumulado temores a una pandemia para promocionar sus propios intereses en el desarrollo de la vacuna». Confirmando esa sospecha, en ese mismo artículo el, también holandés, epidemiólogo Luc Bonneux, considera a Osterhaus como «parte de una “mafia de la gripe”». Y, asimismo, Miquel Eeklenkamp, igualmente microbiólogo holandés, «llama a Osterhaus “virólogo del pánico”, [que] debe ser permanentemente desterrado de la televisión».

¿Qué dice el acusado?

Osterhaus se defiende alegando que la empresa *ViroClinics* —de la que es propietario en un 9,9%— «no desarrolla vacunas [sino que únicamente] suministra servicios —como ensayos de anticuerpos— para varias compañías que hacen vacunas» (*Science*, 16-10-2009). También ha manifestado: «Me limité a presentar todo un abanico de posibilidades y las autoridades optaron por el peor de los escenarios».

¿Qué opinan las autoridades sanitarias?

El Director Adjunto de la OMS, K. Fukuda, considera «que “la pandemia es una evidencia”, que la gripe A todavía existe y que los riesgos aún no se han conjurado». Asimismo, la Ministra de Sanidad de España, «al ser preguntada en Bruselas si existieron presiones de las compañías farmacéuticas para llevar a cabo la vacunación masiva contra el virus de la gripe A [respondió]: “Rotundamente no”. [...] Además, recordó que en España ha habido unas 700 personas contagiadas internadas en unidades de cuidados intensivos» (*EL MUNDO*, 27-1-2010).

¿Existen publicaciones recientes acerca de vacunas contra la gripe pandémica, en revistas prestigiosas, cuyos autores afirmen no haber sido subvencionados por empresas?

Al igual que hay numerosos artículos en excelentes revistas en que al final de los mismos se reconoce por algún o algunos de los autores haber recibido apoyo económico para la realización de los trabajos, también existen otras publicaciones en que se indica no haber obtenido ningún aporte de empresas comerciales. Entre las de este grupo se hallan algunas como las siguientes:

- *Nature* (27-8-2009): «China está tratando de producir tanta vacuna contra el H1N1 como le sea posible [...]. Datos preliminares relativos a 4.000 personas sugieren que la vacuna es segura y ha provocado respuestas inmunes significativas».
- *Science* (18-9-2009): «El 21 de julio [de 2009], Chen fue la primera persona en China —quizá en el mundo— que recibió la nueva vacuna H1N1. Al día siguiente, China lanzó un ensayo clínico de tres clases de vacunas en 13.000 niños y adultos, utilizando preparados de diez compañías [...]. Una única dosis de vacuna de fragmentos de virus inactivados conteniendo 15 microgramos de hemaglutinina generó una fuerte respuesta de anticuerpos en todos los grupos de edades; el efecto fue más intenso en adolescentes y en adultos que en niños menores de doce años y en adultos de más de sesenta años».

- *British Medical Journal* (6-10-2009): «Las vacunas tradicionales contra la gripe tienen una buena trayectoria acreditada en términos de eficacia y seguridad; por ello, se tardarán años en reemplazarlas, pero las nuevas técnicas y las vacunas que se hallan actualmente en varias etapas de ensayo son necesarias y prometedoras».
- *New England Journal of Medicine* (21-10-2009): En China «una única dosis de 15 microgramos de hemaglutinina, sin adyuvante [de compuestos de] aluminio, induce una respuesta inmune típicamente protectora en la mayoría de las personas de edades entre doce y sesenta años».

¿Y en lo concerniente a los antivirales?

- *British Medical Journal* (13-11-2009): La OMS «recomienda tratamiento precoz para grupos de riesgo con sospecha de padecer gripe, tales como embarazadas, niños menores de dos años» y personas en condiciones de escaso nivel de salud. [...] «Sin embargo, no se recomiendan antivirales para personas sanas que sufran sólo una enfermedad leve».

«LECCIONES DE UNA PANDEMIA.

Es hora de evaluar lo que funcionó y lo que no funcionó en los esfuerzos hechos para hacer frente a la gripe porcina»

- *Nature* [editorial] (14-1-2010): Aunque «la mayoría de los casos han sido leves, los servicios sanitarios estuvieron frecuentemente al límite de su capacidad. Y el hecho de que las vacunas fueran pocas y tardías podría haber sido catastrófico si el virus hubiera sido más letal. [...] Un tremendo desafío fue informar al público acerca de la naturaleza y gravedad de la enfermedad. [...] Esto en EE.UU. se hizo admirablemente. [...] El peligro ahora es que la relativamente suave pandemia del año pasado cree un falso sentimiento de seguridad y complacencia. La realidad es que en el futuro puede no haber tanta suerte, especialmente en países en desarrollo que no tengan acceso a vacunas o a fármacos antivirales».

SITUACIÓN EN ESPAÑA

Esta evaluación general sobre la levedad y duración de la que fue temida amenaza de la primera pandemia del siglo XXI coincide con el informe de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III de nuestro país, según el cual se había reducido, hasta ser casi nula la difusión de la gripe A en España a finales de enero de 2010.

Por tal motivo, habiendo sobrado aquí unos 10 millones de unidades de los 13 que llegaron (aunque inicialmente se habían encargado 37 millones), a mediados de febrero de 2010 el Ministerio español de Sanidad había ofrecido gratuitamente a los países necesitados que lo solicitaran (especialmente los de Iberoamérica) una parte de esos 10 millones, reservando otra parte para alguna eventual campaña futura de vacunación, y devolviendo el resto a los laboratorios fabricantes, según se había concertado previamente (tales centros parece ser que estudian la posibilidad de utilizar quizá dichos remanentes en coordinación o asociación con vacunas futuras).

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a don Javier Escudero (de la Secretaría del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca) su colaboración en algunas búsquedas bibliográficas; y a don Manuel Tirado (de esta Real Academia) haber transcrito las transparencias previstas para la exposición oral del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barry, J. M. (2009) Pandemics: avoiding the mistakes of 1918. *Nature*. 459: 324-325.
2. Butler, D. (2009) How severe will the flu outbreak be? *Nature*. 459: 14-15.
3. Butler, D. (2009) Vaccine decisions loom for new flu strains. *Nature*. 459: 144-145.
4. Cabezas, 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. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 71: 83-110.

5. Cabezas, J. A. (2006a) Gripe aviar: Situación actual. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 72: 301-315.
6. Cabezas, J. A. (2006b) Inhibidores de la neuraminidasa y nuevas estrategias terapéuticas frente al virus de la gripe. *R. Acad. Nac. Farm. Monografía XXI*, 187-239.
7. Cabezas, J. A. (2009a) El virus de la gripe aviar: nuevos aspectos relativos a su patogenicidad y a estrategias para combatirlo. *An. R. Acad. Farm.* 75: 233-254.
8. Cabezas, J. A. (2009b) La nueva gripe A/H1N1 o gripe A/H1N1(2009). *An. R. Acad. Far.* 75: 947-963.
9. Capua, I. (2009) Flu: vaccinate to cut risk of chimaeric virus emerging. *Nature.* 460: 571.
10. Check, B. (2009) The turbulent history of the A(H1N1) virus. *Nature.* 459: 15.
11. Childs, R. A.; Palma, A. S. [...] & Feizi, T. (2009) Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nature Biotechnol.* 27: 797-799.
12. Clarc, T. W.; Pareek, M. [...] & Stephenson, I. (2009) Trial of influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine-Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 361: 10.1056.
13. Cohen, J. & Enserink, M. (2009) As Swine Flu Circles Globe, Scientists Grapple With Basic Questions. *Science.* 324: 572-573.
14. Cohen, J. (2009) Out of Mexico? Scientists Ponder Swine Flu's Origins. *Science.* 324: 703-704.
15. Cohen, J. (2009) New Details on Promiscuous Past. *Science.* 324: 1127.
16. Dawood, S.; Seema, J. [...] & Uyeki, T. M. (2009) Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N. Engl. J. Med.* 360: 2605-2615.
17. De Jong, M. (2009) The future of influenza vaccines. *British Med. J.* 339: b4014.
18. Enserink, M. (2009) In Holland, the Public Face of Flu Takes a Hit. *Science.* 326: 350-351.
19. Fraser, C. [...]; López-Gatell, H. [...] & Roth, C. (2009) Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science.* 324: 1557-1561.
20. García-García, L.; Valdespino-Gómez, J. L. [...] & Hernández-Ávila, M. (2009) Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *British Med. J.* 339: b3928.
21. Garçon, N. & Goldman, M. (2009) Boosting Power Vaccine. *Scien. Am.* Oct.: 52-59.
22. Garten, R. J.; Todd, C. [...] & Cox, N. J. (2009) Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science.* 325: 197-201.
23. Greenberg, M. E.; Lai, M. H. [...] & Bassler, R. L. (2009) Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine-Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 361: 10.1056.

24. Hannoun, C. (2009) La grippe, ennemie intime. Itinéraire d'un virologue. *Bar-dolle*. Paris, 1-293.
25. Lange, E.; Kaltoff, D. [...] & Vahlenkamp, T. W. (2009) Pathogenesis and transmission of the novel swine origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J. Gen. Virol.* Jul: 10.1099.
26. Layne, S. P.; Monto, A. S. & Taubenberger, J. K. (2009) Pandemic Influenza: An inconvenient Mutation. *Science*. 323: 1560-1561.
27. Libster, R.; Bugna, J. [...] & Polack, F. P. (2010) Pediatric Hospitalizations Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Argentina. *N. Engl. J. Med.* 362: 45-55.
28. Lowen, A. C. [...], García-Sastre, A., Palese, P. (2006) The guinea pig as a transmission model for human influenza viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103: 9988-9992.
29. Maher, B. & Butler, D. (2009) One killer virus, three key questions. *Nature*. 462: 154-157.
30. 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.
31. 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.
32. Editorial (2010) Lessons for a pandemic. *Nature*. 463: 135-136.
33. Neumann, G.; Noda, T. & Kawaoka, Y. (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 459: 931-939.
34. Qiu, J. (2009) China boots pandemic surveillance. *Nature*. 460: 1066.
35. Rashford, M. (2009) A/H1N1 flu pandemic. Roche responds. *British Med. J.* 339: b3758.
36. Rijswoud Institute, E. V. (2009) Flu: weighing up conflicting expert information. *Nature*. 468: 571.
37. Shinde, V.; Bridges, C. B. [...] & Finelli, L. (2009) Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009. *N. Engl. J. Med.* 360: 2616-2625.
38. Shun-Shin, M.; Thompson, M. [...] & Mant, D. (2009) Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Med. J.* 339: b3172.
39. Smith, J. D. [...], Peiris, J. S. M. & Rambaut, A. (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 459: 1122-1125.
40. Smith, R. D. [...]; Barnett, T. & Tait, J. (2009) The economy-wide impact of influenza on the UK: a computable general equilibrium modelling experiment. *British Med. J.* 339: b4571.
41. Soares, C. (2009) Pandemic Payoff. *Scien. Am.* Nov.: 11-12.
42. Stone, R. (2009) China First to Vaccinate Against Novel H1N1 Virus. *Science*. 325: 1482-1483.
43. Wenzel, R. P. & Edmont, M. B. (2009) Preparing for 2009 H1N1 Influenza. *N. Engl. J. Med.* 361: 1991-1993.

44. Zarocostas, J. (2009) WHO will start delivering H1N1 vaccine to 100 poorer nations in November. *British Med. J.* 339: b4216.
45. Zarocostas, J. (2009) WHO recommends early antiviral treatments for a risk groups with suspected swine flu. *British Med. J.* 339: b4831.
46. Zhu, F.-C.; Wang, H. [...] & Zheng, J.-S. (2009) A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups. *N. Engl. J. Med.* (10.1056/NEJMoa0908535).
47. Zuger, A. (2010) A Critical Look at Flu Vaccine Studies. *N. Engl. J. Med.* (18-II).

NOTA ADICIONAL

Después de la redacción del presente trabajo han sido publicados artículos cuyo contenido se refiere a otros importantes aspectos con él relacionados (aunque aún en fase preliminar en lo concerniente a sus posibles aplicaciones terapéuticas), tales como los relativos a la replicación del virus. Entre estas publicaciones destacan las siguientes:

- Köning, R. [...]; García-Sastre, A. & Palese, P. (2010) Human host factors required for influenza virus replication. *Nature.* 463: 813-817.
- Karlas, A. [...]; Pleissner, K.-P. [...] & Meyer, T. F. (2010) Genome wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature.* 463: 818-822.

Por otro lado, la OMS, el 12 de abril de 2010, ha estimado que unas 17.700 víctimas mortales se han producido por esta gripe por todo el mundo, de las que unas 5.000 corresponden a Europa y unas 340 a España, habiendo aquí pasado por unidades de cuidados intensivos más de un millar de personas y habiendo sido afectadas aproximadamente 1,3 millones.

También se viene reiterando que el riesgo de futuras «olas» —más peligrosas que la primera ahora superada (al igual que ocurrió en pandemias anteriores de gripe)— no es descartable.

* Información de contacto:

Dr. José A. Cabezas Fernández del Campo.
 Paseo de Carmelitas, 43, 7.º A.
 37002 Salamanca (España).