

Virus emergentes y re-emergentes: El virus de la neumonía atípica y el virus de la gripe aviar

Luis Enjuanes
1 diciembre, 2005

En mayo de 1997 las autoridades sanitarias de Hong Kong revelaron la aparición de casos de gripe en habitantes de esta ciudad que fueron causados por un virus del subtipo H5N1, completamente distinto a los prevalentes en el mundo (H1N1 y H3N2). En dicho brote epidémico se produjeron dieciocho casos, de los que seis terminaron con el fallecimiento de los afectados. Pronto quedó claro que el origen del virus causante estaba en los pollos de los mercados y granjas de la zona, y se decretó el sacrificio de más de un millón de estas aves en la ciudad. Con esta medida se abortó el brote en humanos, pero la comunidad internacional quedó alertada sobre la posibilidad de que un virus gripal H5N1 fuera el origen de una nueva pandemia. Históricamente hemos conocido pandemias gripales desde 1890. Cada pocas décadas se registra la aparición de un nuevo subtipo de virus gripal en humanos, como consecuencia de la mezcla de genes de virus humanos prevalentes y de virus gripales que normalmente infectan aves silvestres sin causar enfermedad en ellas. La más dramática pandemia se registró en 1918, con la aparición de un virus H1N1 especialmente patogénico que causó la muerte de entre veinte y cuarenta millones de personas.

A comienzos del año 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) lanzaron una alarma a nivel mundial sobre el peligro

de epidemia de una misteriosa neumonía infecciosa originada a finales de noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong (China). En un principio se temió que esta nueva epidemia fuera el origen de la pandemia gripal, pero pronto se descartó que el virus H5N1 fuera su causa. Esta nueva enfermedad fue bautizada como síndrome respiratorio agudo y severo (SARS, siglas en inglés para *Severe and Acute Respiratory Syndrome*) por el doctor Carlo Urbani, fallecido a causa de la misma. En menos de dos meses el genoma del agente causal de la enfermedad, un coronavirus denominado SARS-CoV, se había secuenciado y publicado, un hecho sin precedentes de esfuerzo y colaboración científica. La demostración formal de que este coronavirus era el causante de la enfermedad se publicó poco después, cumpliendo los postulados de Koch, es decir: a) aislamiento del coronavirus en los pacientes enfermos; b) crecimiento del patógeno en células y demostración de su naturaleza viral; c) inducción de la enfermedad en monos inoculando el coronavirus aislado de los pacientes; d) detección de una respuesta inmune específica frente al nuevo coronavirus en los pacientes enfermos. El cumplimiento de los postulados de Koch vinculaba definitivamente a un coronavirus con uno de los brotes epidémicos más importantes de la historia reciente. Habría que remontarse a los inicios de los años ochenta para recordar una situación similar con el retrovirus causante del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (sida).

La alta mortalidad de la enfermedad y la facilidad con que se transmitió causó una gran alarma social. El virus se extendió desde China hacia países limítrofes y, a partir de Hong Kong, a países occidentales como Canadá y Estados Unidos, hasta un total de treinta países, infectando a más de ocho mil personas de las que un 10% fallecieron.

Una de las preguntas críticas era el origen del virus. Miembros de la Organización Mundial de la Salud analizaron todo tipo de animales domésticos y silvestres de la zona y determinaron que el virus se encontraba principalmente en las civetas (*Paguma larvata*) y, ocasionalmente, en los mapaches y los hurones. Las civetas se consideran en China una *delicatessen* y se consumen tanto las silvestres como las criadas en granjas. En el año 2004 el Consorcio de Epidemiología Molecular del SARS publicó en la revista *Science* la comparación de 63 secuencias completas del genoma de virus de civetas y del hombre y estableció que el mismo virus infectaba a las dos especies. Estos trabajos y otros publicados por el mismo consorcio permitieron concluir que las civetas amplificaron el virus y lo transmitieron al menos tres veces al hombre. Sin embargo, el virus evolucionó muy rápidamente en estos animales, lo que sugiere con fuerza que les llegó muy recientemente y que las civetas no son el reservorio natural del virus. De hecho, hace apenas unas semanas, Lau y colaboradores han publicado el aislamiento de un virus análogo al del SARS-CoV de las civetas en un 40% de murciélagos muestreados en el entorno de Hong Kong. Es más, un 84% de los mismos tenían anticuerpos contra este virus, lo que prueba que han estado infectados por él. Estos murciélagos son un firme candidato para la reserva natural del SARS-CoV.

Aunque el virus de la gripe aviar y el del SARS pertenecen a familias de virus muy diferentes (el de la gripe es un *Orthomyxovirus* con una genoma RNA de polaridad negativa repartido en ocho fragmentos, mientras que el SARS-CoV es un *Coronavirus* con genoma RNA de polaridad positiva y un único

fragmento), presentan un comportamiento con analogías importantes. Ambos son virus que causan zoonosis (pasan del animal al hombre), pero esto no es suficiente para que se produzca una pandemia grave. Ésta sólo se da cuando se reúnen dos condiciones: que el virus luego sea capaz de transmitirse entre humanos y, además, que el virus sea virulento. En el caso del SARS-CoV, éste ya se había transmitido antes del brote pandémico del año 2002-2003 al hombre, tal como prueba el hecho de que sueros de personas normales extraídos dos años antes del brote epidémico ya contenían anticuerpos contra el virus. Sin embargo, esa forma del virus no producía la neumonía grave, ni se transmitía con facilidad entre las personas, dado que sólo un 2% se habían visto infectados por él. Tanto el virus de la gripe como el de la neumonía atípica se transmiten por el aire; sin embargo, las distancias que puede recorrer el virus de la gripe son muy superiores a las del SARS-CoV. Éste apenas se transmite e infecta a unos metros de distancia (en un avión sólo ha infectado a los pasajeros contiguos), mientras que un estornudo de un paciente con gripe puede contaminar a todo el pasaje del avión. El gran poder de diseminación del virus de la gripe y su gran variabilidad antigénica es lo que lo convierte en mucho más peligroso que el del SARS.

La cuestión en estos momentos es si el virus productor del SARS va saltar a la especie humana en el futuro. En principio es muy probable que vuelva a transmitirse al hombre (lo había hecho antes varias veces y, por tanto, no es de esperar que cambie ahora su comportamiento). Sin embargo, para que su presencia sea notoria tendrá que mutar a virulento y transmitirse de persona a persona y eso no sabemos cuándo sucederá. En el caso del SARS-CoV se dispone de mucha menos información que en la gripe y no pueden hacerse estimaciones estadísticas. De todas formas, las autoridades sanitarias a nivel mundial están mucho más preparadas, dado que se han diseñado métodos de diagnóstico totalmente fiables y rápidos (bastan unas horas para diagnosticarlo por métodos serológicos o determinando la presencia de su ácido nucleico mediante reacciones de amplificación exponencial de su genoma). Asimismo, se ha visto que el virus es altamente sensible al interferón alfa, una molécula que inhibe el crecimiento de muchos virus. El equipo del doctor Albert Osterhaus, de la Universidad de Rotterdam, ha demostrado que es posible proteger a monos macacos frente a la enfermedad producida por el SARS-CoV con interferón alfa: por ello se supone que también se protegerá al hombre. Asimismo, el desarrollo de vacunas para prevenir la infecciones por el SARS-CoV está muy avanzado. Se han obtenido vacunas prototipo que funcionan en animales, basadas en virus inactivados químicamente, en subunidades del virus (la proteína S de la superficie del que induce anticuerpos protectores) y, también, mediante ingeniería genética. En el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC, Madrid) se ha construido un SARS-CoV al que se le ha eliminado la información genética de una de las piezas de la envuelta del virus. Sin esta pieza, el virus se propaga con una eficacia en torno a cien veces menor en cultivos celulares en el laboratorio. Este virus muestra un comportamiento atenuado cuando infecta animales, es decir, crece de forma reducida en Virus emergentes y re-emergentes: El virus de la neumonía atípica y el virus de la gripe aviar revista de libros número 108 diciembre 05 29 ellos, sin producir enfermedad. No obstante, tiene el poder de inmunizar a estos animales y protegerlos frente a infecciones por el virus virulento. La eficacia y seguridad de esta vacuna está evaluándose en España, Holanda y en los Institutos de Salud de Estados Unidos (NIH). Todo ello indica que si se produce un nuevo brote del virus SARS, estaremos

muchos más preparados para controlar su diseminación y para evitar que produzca muertes. La ventaja del virus del SARS sobre el de la gripe es que, aunque el primero cambia la propiedades antigénicas de la envuelta con la que viene vestido, lo hace con muchísima menor frecuencia que el virus de la gripe. Por ello es más fácil prever las vacunas que se necesitarán para controlar al SARS-CoV.

Al tiempo que el virus del SARS producía la epidemia referida anteriormente, dos casos de gripe aviar ocurrieron de nuevo en Hong Kong, produciendo la muerte de una persona. Y es que el virus aviar del subtipo H5N1 había permanecido en la naturaleza y había causado frecuentes brotes de infección en pollos tanto en China como en Corea, Japón y otros países del entorno, así como la enfermedad en aves silvestres de distintas especies. Ello dio lugar a nuevos casos de infección en humanos en contacto con animales enfermos desde enero de 2004 hasta la fecha y la infección de otros mamíferos, como gatos, cerdos y tigres. Un estudio de la evolución del virus de la gripe aviar en sus huéspedes silvestres ha determinado que, desde su primera identificación en la provincia de Guangdong en China en 1996, el virus ha mezclado su información genética con otros virus no patógenos que infectan persistentemente a diversas aves silvestres y se ha establecido en este reservorio ocasionando infecciones patogénicas y la muerte de muchas de ellas. Este hecho es de singular importancia, dado que elimina la posibilidad de erradicar el agente mediante el sacrificio de aves infectadas, tal y como se hizo en Hong Kong en 1997. En otras palabras, el virus virulento puede afectar en el futuro a aves de corral y, eventualmente, al hombre. Por otra parte, la presencia del virus en aves migratorias alertó de la posibilidad de su diseminación a largas distancias. Lamentablemente, tales previsiones se cumplieron al detectarse la muerte por esta infección de miles de aves silvestres en humedales del noroeste de China, a miles de kilómetros del sudeste asiático, y posteriormente en la Rusia siberiana, en Kadjastán, en la Rusia europea, Turquía y Rumanía.

Al tiempo que se producía esta dispersión global, en las zonas donde el virus es endémico (Vietnam, Camboya, Tailandia e Indonesia) ocurrían infecciones ocasionales en humanos, hasta el momento de escribir este comentario 125 casos, con el resultado de 64 muertos. Este hecho indica que el virus que circula en pollos es capaz de replicar en humanos, aunque no se transmite eficazmente entre nosotros. De hecho, una de las cuestiones por responder es si las infecciones registradas representan la mayor parte de las que han ocurrido o se trata sólo de las más graves. La impresión general es que el virus produce escasas infecciones subclínicas, dado que los análisis de las personas del entorno de los enfermos no presentaban anticuerpos frente al virus.

Los resultados del estudio de los virus aislados de enfermos indican que estos virus aviares han sufrido adaptación a huéspedes mamíferos, ya que presentan marcadores genéticos típicos de virus gripales humanos, aunque esta adaptación no es completa: por ejemplo, no usan los receptores típicos de humanos, sino los de células aviares. Ello restringiría su capacidad para transmitirse entre humanos. En su conjunto, los estudios sobre estos virus indican que están muy próximos a su adaptación a humanos y, por tanto, tienen un serio potencial para producir una pandemia gripal. Tal suceso podría tener lugar mediante dos procedimientos diferentes: los virus aviares podrían mezclar

sus genes con los de virus gripales humanos prevalentes, o bien podrían completar su adaptación directa por infecciones sucesivas en humanos (u otros mamíferos).

¿Qué impacto podría tener la aparición de una pandemia producida por un virus H5N1? En principio, es de suponer que afectaría a toda la población humana, dado que no se ha descrito ninguna epidemia por virus gripales de este subtipo en los últimos cien años. Por otra parte, las consecuencias para la salud y el bienestar de la humanidad dependerían mucho de la virulencia del virus pandémico. Si fuera altamente patogénico, como el que ha infectado a humanos hasta el momento, las consecuencias serían graves, comparables a la pandemia de 1918. Si fuera similar a un virus gripal humano, hablaríamos de una pandemia análoga a las que ocurrieron en 1957 o 1968. En cualquier caso, nuestros conocimientos sobre la biología del virus y sobre la enfermedad son mucho mayores ahora que en las pandemias anteriores. Así mismo, en contraste con la situación en 1918, disponemos de antibacterianos que pueden ayudar a controlar las infecciones secundarias. Además, contamos con antigripales específicos (inhibidores de la neuraminidasa) que controlan la multiplicación del virus. En efecto, experimentos en animales han mostrado que estos antivirales son eficaces en el control de la enfermedad producida por virus aviares, aunque ya se ha detectado la aparición de virus resistentes a ellos.

Pero la medida más eficaz para atenuar las consecuencias de una nueva pandemia sería una vacuna específica. Lamentablemente, la variabilidad de los virus gripales es tan acusada que no es posible predecir la cepa concreta que puede desencadenar la pandemia y, por tanto, hemos de esperar a que este suceso ocurra para poner en marcha la preparación y la producción industrial de la vacuna. En otras palabras, la estrategia a seguir es extremar los mecanismos existentes de detección para disponer de una alerta temprana, utilizar los antivirales para atenuar la enfermedad en los primeros focos y ralentizar la dispersión del virus en la población y usar ese tiempo para la preparación de la vacuna. En el caso de que los virus de la gripe aviar desencadenen una nueva pandemia, los mecanismos de coordinación y solidaridad a nivel nacional y mundial serán imprescindibles para paliar sus consecuencias globales, sobre todo para los países con un menor nivel de desarrollo.