

InfluenzaAmenaza latente

Lecciones aprendidas Acciones a modificar Influenza. Amenaza latente Lecciones aprendidas. Acciones a modificar Primera edición 2019

Copyright Rafael Zúñiga Sustaita Ediciones y Servicios Editoriales Primera edición 2019

rafaelsustaita@yahoo.com

Se prohíbe la reproducción parcial o total del material aquí publicado, por cualquier método gráfico, electrónico o de cualquier otra índole, sin permiso expreso y por escrito del titular de los derechos. Lo expresado en los capítulos es responsabilidad exclusiva de los autores, y no refleja necesariamente la opinión del patrocinador o del editor.

Coordinación general: Eduardo Rueda Aguirre. Diseño y formación de interiores: Faustino López Moreno. Diseño y maquetación de portada: Cinta Negra Publicidad S.A de C.V. Edición impresa para Chinoin, Productos Farmacéuticos S.A. de C.V.

Rafael Zúñiga Sustaita. (Ediciones y Servicios Editoriales). Rio Jordán Mz. 97 Lt. 13. Valle de San Lorenzo. Iztapalapa Ciudad de México. CP 09970. Correo: rafaelsustaita@yahoo.com

Impreso y hecho en México

Autores y colaboradores

Dr. José Luis Arredondo García

Es médico cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Efectuó sus estudios en la especialidad de Pediatría en el Instituto Nacional de Pediatría. Realizó su especialización en Infectología y Nutrición en niños en la Escuela de Medicina de la Universidad de Boston, Mass. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel 2. Investigador en Ciencias Médicas "F" por la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Subdirector de Investigación Médica desde el 2013; Presidente y Director de LiveMed Institute, profesor y tutor del Programa Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas de la División de Estudios de posgrado de la Facultad de Medicina UNAM, Coordinador de la Entidad Académica del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, UNAM, Sede Instituto Nacional de Pediatría desde el 2001.

Dr. José Luis Sandoval Gutiérrez

Neumólogo-Intensivista-Internista. Cardioneumólogo-Neumoinfectólogo. Maestría en Ciencias. Doctorado en Investigación Médica. Estudió Medicina Crítica y Terapia Intensiva en el Hospital ABC en el Distrito Federal, y Neumología en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Cuenta también con maestría en Ciencias de la Investigación Clínica, y doctorado Investigación Médica. Actualmente está en la Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Servicios Paramédicos. Departamento de Medicina Crítica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

Carlos F. Amábile Cuevas

Abandonó la carrera de Biólogo, y luego fue expulsado de la licenciatura en Investigación Biomédica Básica. Completó la maestría en Farmacología y el doctorado en Toxicología en el CINVESTAV. Tuvo el nombramiento de visiting scholar en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, y en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Fue profesor asociado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM, de 1996 al 2000. Ha explorado el tema de la resistencia bacteriana desde hace más de 30 años, en la Fundación Lusara. Es autor de más de 45 artículos en revistas internacionales arbitradas, y autor o editor de 6 libros de circulación internacional, que han sido citados más de 3000 veces. Ha dictado centenares de conferencias sobre microbiología o farmacología, y ha sido consultor, investigador y/o expositor para la mayoría de las compañías farmacéuticas trasnacionales con presencia en México.

Dr. Rolando J. Villicaña Cortina

Investigador Asociado "C". Depto. Nuevos Agentes Inmunizantes. Instituto Nacional Ciencias y Tecnologías (INCYTAS-DIF). Investigador Titular "A". Depto. de Crecimiento y Desarrollo. Instituto Nacional de Ciencias y Tecnologías (INCYTAS-SS). Responsable

del Laboratorio de la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Algunas publicaciones: Arredondo García JL., Rodríguez Weber MA., Villicaña Cortina R.; Análisis sobre el uso de los laboratorios de diagnóstico microbiológico, virológico, parasitológico y micológico en un hospital de tercer nivel. Enf Inf Microbiol 2006 (1). 19-24. Libro: Arredondo García JL., Villicaña Cortina R., Pasquel Pear Pilar.; Bacterium. Revisión histórica de las bacterias. 2003 Dresde editorial médica. Arredondo García JL., Villicaña Cortina R.; Atlas bacteriológico/Bayer Health Care/Bayer Schering Pharma.

Dr. José Humberto Medina Cortina

Médico Cirujano con especialidad en Pediatría. Investigador en Ciencias Médicas A. Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto". Instituto Nacional de Pediatría.

QFB Gabriela Aguilar López Escalera

Investigadora Asociada de la Unidad de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.





Índice

Me	nsaje del patrocinador
Pro	ólogo
1.	Historia de las grandes epidemias
	Dr. Rolando J. Villicaña C.
	Dr. José Luis Arredondo G.
2.	Algunos apuntes sobre los virus
	Carlos F. Amábile C.
3.	Biología y clasificación de los virus de la influenza 51
	Carlos F. Amábile C.
4.	Reseña de la gran epidemia de influenza H1N1
	en 2009
	Dr. José Luis Sandoval G.
5.	Decisiones y acciones de la Organización Mundial
	de la Salud
	Dr. José Luis Sandoval G.
6.	Decisiones y acciones de la Secretaría de Salud
	de México
	Dr. José Luis Sandoval G.
7.	Lineamientos para la prevención y atención
	Dr. José Humberto Medina C.
	Dr. José Luis Arredondo G.

8.	Vacunas contra virus de la influenza97
	QFB C. Gabriela Aguilar López E.
	Dr. José Luis Arredondo G.
9.	Antigripales
	Carlos F. Amábile C.
10.	Conclusiones
	Dr. José Luis Arredondo G.

Mensaje del patrocinador

En 2019 se han cumplido diez años de la pandemia de influenza provocada por el virus H1 N1.

En ese entonces se encendieron focos rojos en el campo de la salud mundial. Por primera vez en el siglo XXI se presentaba una epidemia que con prontitud inesperada se expandió prácticamente por todo el planeta y, en consecuencia, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS), manteniendo en vilo al mundo entero.

Cundió el miedo, y para algunos alcanzó la dimensión de pánico. En ese momento México ocupó la atención de todo el orbe, pues nuestro país fue el primero en reportar oficialmente los casos iniciales y, en consecuencia, el primero en iniciar la batalla contra esta infección viral.

La medicina es una ciencia que se renueva constantemente, y ante un acontecimiento como el señalado resulta imperativo escribir cuanto más sea posible sobre el tema, para capitalizar las experiencias que se transformen en las reflexiones necesarias, con el propósito de conocer, aprender y trazar estrategias de prevención y diagnóstico oportuno, así como las medidas de rescate terapéutico.

Una atención especial sobre el tema debe centrarse en el médico general, ya que siendo su consulta el primer contacto con los pacientes con afecciones gripales, requiere distinguir lo más pronto y preciso posible los cuadros provocados por virus, los comunes de las infecciones virales denominadas influenza.

A diez años de aquella epidemia de influenza, podemos decir con certeza que la amenaza de nuevos brotes siempre estará latente; y siempre será necesario ser certeros en un diagnóstico diferencial, así como en las medidas de control que deben decidirse.

Por eso está plenamente justificada la edición de este libro que conjunta las lecciones desarrolladas y extraídas de aquellos acontecimientos, tanto en el campo de la epidemiología como en la descripción detallada de la pandemia y sus aprendizajes derivados, para así fortalecer una cultura de prevención, de diagnóstico oportuno y del abordaje que produzca los mejores resultados.

Nuestra empresa farmacéutica mexicana Chinoin, cuya prioridad es la salud de los pacientes, ha servido durante más de 90 años a los médicos mexicanos, poniendo a su consideración una gran línea de medicamentos, destacando los antigripales que ayudan a la pronta resolución de muchas afecciones respiratorias con distintas variedades de virus causantes. En comunicación permanente con los médicos, lo seguirá haciendo con transparencia y buena voluntad.

Con dichas tareas, Chinoin confirma que está convencido en respaldar la educación continua que actualice las decisiones médicas, y de ahí que considere a este nuevo y interesante libro que usted tiene en sus manos como una valiosa herramienta que, sin duda, producirá beneficios educativos como los siguientes:

- Hacer una necesaria revisión del conocimiento sobre los virus, en especial los que afectan las vías respiratorias.
- Conciencia y cultura de prevención ante las epidemias respiratorias virales.
- Precisar las diferencias entre las infecciones respiratorias

virales que afecten a las vías altas, y las que se centren en la parte baja del tracto respiratorio.

- Identificar las grandes epidemias que han diezmado a la humanidad, sus consecuencias y la lucha para su abordaje.
- Reforzar el saber qué hacer ante las infecciones respiratorias de origen viral, desde la medicina de primer contacto hasta la canalización a servicios de medicina especializada.

Esos objetivos los cumplen, y hasta rebasan, los apreciables y reconocidos doctores que escribieron con real interés este tema sobre la epidemia de 2009 causada por el virus H1-N1.

Los autores nos muestran un gran deseo de servir con sus análisis y pedagogía médica y, en consecuencia, han conjuntado un contenido de gran interés y utilidad incuestionable para la práctica médica, fundamentado en la historia, experiencia y ciencia médica. Nuestro agradecimiento sin fin a todos ellos.

Finalmente, a todos los potenciales lectores de este libro, les refrendamos nuestra propuesta de seguir dándoles un servicio informativo que apoye su educación médica y que abarque la descripción absolutamente ética de nuestros fármacos.

Y hablando de libros, estamos convencidos de que leer es un acto que cultiva el desarrollo personal, pero leer sobre medicina y salud es un acto de gran valía que posibilita atender a los pacientes, con mayor profesionalismo, toda vez que: ¡La preparación nunca se acaba!

Con nuestro afecto y reconocimiento a su profesión. Chinoin, empresa farmacéutica mexicana.





Prólogo

En este documento se pretende hacer una descripción de lo aprendido, a diez años de la epidemia de influenza A/H1N1 en México; un virus capaz de generar una infección de vías respiratorias grave y trasmitirse de manera rápida y sostenida en la población en general, y en particular a población en riesgo como son los menores de cinco años, sujetos con enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, y adultos mayores, entre otros.

Se presenta una revisión histórica de las grandes epidemias de gripe a través de los siglos, iniciando en el XVI hasta el XXI, señalando la morbilidad y la mortalidad, hasta donde los escritos lo permiten.

Se hace una actualización sobre apuntes, biología y clasificación de los virus de la influenza, señalando los términos actuales de su nomenclatura.

Se lleva a cabo una reseña y visión personal de quienes vivieron la epidemia en su sitio de trabajo, hospital de tercer nivel, a donde llegó la mayor carga de pacientes graves que requirieron hospitalización y manejo de terapia intensiva (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias INER.)

Se presentan decisiones y acciones de la Organización Mundial de la Salud y de la Secretaría de Salud de México.

Por último, se describen cuáles serían las propuestas de prevención y atención de los pacientes con riesgo de la enfermedad; el estado actual de las vacunas contra influenza y el tratamiento con antigripales, sus controversias y, específicamente, la acción de los antivirales y su efecto en el tratamiento de la influenza.

En la parte de las conclusiones se presenta una propuesta actual (finales de 2019) sobre el estado del conocimiento sobre influenza, su prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento integral.

Esperamos que esta información les sea de utilidad, ya que las posibilidades de la presentación de nuevos casos, brotes o pandemias, por cualquiera de los tipos de virus de la influenza, es una amenaza constante, y de ahí la necesidad de estar preparados y conocer con toda claridad cuáles son las medidas a tomar, tanto de las autoridades en salud como el resto del personal y trabajadores en el campo, médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, maestras y maestros, y la población en general.

Dr. José Luis Arredondo García



1. Historia de las grandes epidemias

Dr. Rolando J. Villicaña C, Dr. José Luis Arredondo G.

Introducción

La gripe es una enfermedad que se repite periódicamente desde hace siglos. La sintomatología carece de uniformidad dado que, como se conoce actualmente, las características del agente etiológico, así como el estado de salud de las personas, cambian constantemente; por ello las descripciones de siglos pasados no siempre pueden identificar las enfermedades que padecieron las poblaciones antiguas y, por tanto, algunas descripciones como el "sudor inglés"* que se presentó en el siglo XVI es altamente probable que se tratase de una epidemia de gripe.

En la primera etapa de la enfermedad permaneció limitada a las islas británicas, para posteriormente diseminarse con rapidez por varios países del norte de Europa. Los grupos vulnerables fueron los jóvenes, mientras que los niños y las personas de la tercera edad no resultaban afectados.

El cuadro clínico descrito es que durante la noche aparecen escalofríos seguidos de accesos de fiebre alta, dolores de cabeza, palpitaciones, náuseas y ahogos (sic). Una excesiva sudoración en

^{* &}quot;Sudor inglés". En Inglaterra en el siglo XVI se presentó una enfermedad que se convirtió en epidemia a la que denominaron "sudor inglés", cuyo origen sigue siendo desconocido en la actualidad.

todo el cuerpo, seguida de una erupción cutánea. En los casos leves el cuadro clínico remitía a las 24-48 horas; en los casos graves se presentaban delirios, agarrotamientos (sic), somnolencia y parálisis, en este caso la muerte era casi inevitable y cualquier tratamiento resultaba ineficaz. Esta "infección respiratoria" desapareció a las dos semanas de haberse iniciado en esta zona geográfica, y en el año 1551 se produjo la última epidemia de esta misteriosa enfermedad.

La "gripe española" de 1918 se inició de manera repentina con fiebre alta, cefaleas, artralgias y mialgias, sobre todo en los miembros superiores e inferiores, escalofríos y tos; provocaba debilidad, cansancio y depresiones, y el cuadro clínico se complicó pues se presentó una alta incidencia de complicaciones a nivel pulmonar y del sistema nervioso central.

Historia

El término "gripe" alude a un patrón habitual que se presenta invariablemente cada invierno, en cambio la palabra influenza proviene de un vocablo italiano que fue acuñado por las víctimas de un país a mediados del siglo XVIII: la *influenza di freddo*, que significa "la influencia del frío".

La gripe es inevitable, se propaga a través del aire y es poco lo que se puede hacer para prevenir la infección. "Yo sé cómo no contagiarme de sida, dice Alfred Crosby, un historiador de la gripe de 1918, sin embargo, no sé cómo no infectarme de gripe."

Es casi imposible precisar la época en que se presentaron las primeras epidemias de gripe. Algunos historiadores señalan que esta enfermedad ya era conocida desde la antigüedad. Es altamente probable que la narración más antigua la realizaron Hipócrates y Tito Livio, que detallaron en su obra "Epidemias" una pandemia con sintomatología catarral en el año 412 a.C.; sin embargo, el joven

Tucídides narró la crónica de una enfermedad que aconteció en el año 431 a.C., en donde escribió: "Los síntomas son aterradores, los jóvenes fuertes y sanos pronto son afectados con calores violentos en la cabeza y con enrojecimiento e inflamación en los ojos, garganta y lengua, y poco después se tornan sanguinolentos emitiendo una respiración artificial y fétida"; narra él mismo que "las víctimas presentan estornudos y sus voces se tornan roncas, sus pechos producen una tos dura, algunos sufren calambres abdominales "Lamentablemente, Tucídides no indica cuánto duró la epidemia, el número de enfermos ni el grado de mortalidad.

En Europa, la primera pandemia que se tiene registrada aconteció en el año 1170, donde la mayoría de los países resultaron afectados, y a partir de esa fecha los expertos señalan que se han producido por lo menos 47 pandemias importantes en esa región.

En épocas antiguas todo tipo de epidemias era atribuido a la furia de los dioses, y su origen prácticamente era desconocido, existiendo todo tipo de tratamientos, en su mayoría ineficaces; sirva como ejemplo el siguiente, utilizado durante mucho tiempo:

"Por orden del rey de Francia Felipe VI, la Facultad de Medicina de París emite el primer informe "científico" de las epidemias: "nosotros, los miembros del colegio de medicina de París, tras profundas meditaciones y decisiones sobre la muerte existente, y tras consultar la opinión de nuestros viejos maestros, hacemos aquí una clara descripción de las causas de estas pestes según las reglas y claves de la astrología y las ciencias naturales en cuanto se anuncien el trueno y el granizo, todo el mundo debe estar preparado para la lluvia y protegerse del viento exterior durante la tormenta y después que ésta pase. Hay que encender un fuego grande con sarmientos, ramas de laurel u otra madera verde; además hay que quemar grandes masas de incienso y manzanilla en los lugares públicos y en sitios poblados y en el interior de las casas las comidas frías y húmedas y acuosas son en su mayoría perjudiciales. Es peligroso salir de noche hasta las 3 de la madrugada debido al rocío. No hay

que comer pescado; el exceso de movimiento puede perjudicar; hay que ponerse ropa caliente y protegerse del frío, la humedad y la lluvia; no cocinar con agua de lluvia; el aceite de oliva en las comidas es mortal. La gente obesa deberá ponerse al sol. Los arrebatos, la ira y la embriaguez son peligrosas. Las diarreas son preocupantes. También son peligrosos los baños y mantener abierto el cuerpo con lavativas. El trato con mujeres es de consecuencia mortal; no hay que cohabitar ni dormir con ellas en una cama.

Estas disposiciones rigen especialmente para aquellos que viven a la orilla del mar o en islas, donde ha penetrado el viento corrompido..."

En 1510 se presenta un brote de influenza que se extiende por varios países de África y Europa, en donde se concientiza por primera vez sobre lo que puede ser una pandemia.

Se tienen registros de una enfermedad parecida a la influenza, con cuadro clínico muy sugestivo, en 1557 y 1580, en el que se reportaron casos en Asia Menor y África del Norte, para el mes de agosto de ese año, y se presentaron casos en la Península Itálica, además del Mediterráneo, Península Ibérica y Países Bajos. Es altamente probable que la epidemia en el continente europeo se debiera a que el ejército de Felipe II era enviado a combatir en la guerra contra Flandes, en lo que se conoce hoy históricamente como Guerras de Religión.

En la segunda mitad de ese año la epidemia se presentó en Inglaterra, Escocia, Irlanda y Francia, principalmente en París, debido al alto número de habitantes; posteriormente, en Polonia y Suiza; sólo en Roma hubo 8 mil fallecimientos.

En los siglos XVII y XVIII las poblaciones sufrieron epidemias anuales, y algunas de ellas se convirtieron en pandemias, que aparecían aproximadamente cada 30 años.

En el año de 1610 hizo su aparición una epidemia en la ciudad de París y de ahí se diseminó a todo el territorio francés; poco después aparecieron en Inglaterra epidemias de gripe en 1658, 1665, 1669 y 1676, que afectaron a casi todos los países europeos. En el siguiente siglo, en el año 1729, hubo una epidemia en países centroeuropeos, misma que también asoló a Europa occidental, siendo el país galo el mayormente afectado; el grupo poblacional más vulnerable fue el de las personas de la tercera edad, quienes presentaron además complicaciones pulmonares.

Entre 1740 y 1778, Benedicto XIV se refiere a esta enfermedad como "influenza", que indica es una enfermedad provocada por la influencia del frío, o por influencia de los astros.

Después de esos años se presentan otras pandemias, como la de 1781 y 1782, con un cuadro clínico característico de influenza, es decir, tos, fiebre y dificultad respiratoria, además de otros síntomas.

Se tiene registro de que en los años 1789-1799 se presentaron casos de infección del sistema respiratorio, que también podría pensarse eran de influenza.

En los años 1830 a 1833, y posteriormente en 1847 y 1851, vuelve a presentarse un proceso infeccioso respiratorio que se convierte en pandemia, sólo que en esta época ya existe un registro epidemiológico y estadístico que ayuda a la profesión médica a identificar y caracterizar al cuadro clínico como influenza.

En 1889, después de 35 años de la última pandemia, se presenta un nuevo ataque de la enfermedad, que hasta esa fecha era la más mortífera y explosiva que las anteriores, pues se identificaron cinco grandes picos de mortalidad en los años inmediatamente posteriores; ahora, con base en estudios recientes, se sabe que fue una epidemia causada por el virus de influenza A/H2N2.

En el inicio del siglo XX comienza una nueva pandemia en Rusia, causada por el virus A/H3N2, y a los pocos meses ya había casos de ella en Estados Unidos.

En el año 1892, Robert Koch dirige a los investigadores Richard Friedrich Johannes Pfeiffer y el bacteriólogo japonés Shibasaburo

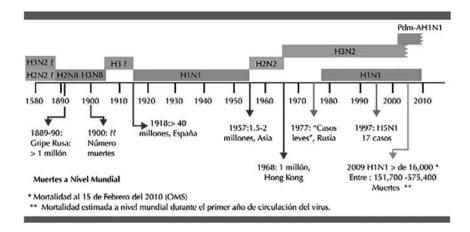


Figura 1. Historia de las pandemias de influenza humana.

Kitasato, quienes indican que es una bacteria causante de la influenza a la que llamaron *Bacillus influenzae*, hoy *Haemophilus influenzae*.

En 1892, Dmitri Ivanovsky descubre la naturaleza filtrable de agentes patógenos, y en 1898 fueron identificados los virus por Martinus Willem Beijerinck, como sustancias de naturaleza líquida que requieren ingresar al citoplasma de la célula para llevar a cabo la replicación viral y así causar la enfermedad.

En 1918, ya estando presente la pandemia de influenza, Peter Kescuisko Olitsky y Frederick L. Gates, en estudios de investigación demuestran que es un virus y no la bacteria *Bacillus* de Pfeiffer o *Bacillus Influenzae* la causante de la enfermedad pandémica.

La influenza en México

Existen pocos escritos que hablen de las epidemias de influenza en México, sin embargo, se sabe que entre los años 1450 a 1456 se presentó una gran epidemia que los cronistas de aquellos tiempos llamaron "catarro pestilencial", misma que, por el cuadro clínico que detallan, es sin duda influenza, cuya sintomatología se complicó debido a que en ese tiempo hubo malas cosechas y, por lo tanto, una espantosa hambruna que provocó la aparición de otras enfermedades que se ensañaron con la población. Por medio de investigaciones actuales se sabe que en el Istmo de Tehuantepec, en el año 1496, se sufrió una epidemia similar, así como en Tuxtepec en 1507, ocasionando un alto índice de mortalidad.

En cuanto a la gran pandemia que se presentó en 1918, existen varias versiones de cómo llegó a territorio nacional. Una de ellas habla de que la enfermedad llegó en junio de ese año procedente de la Unión Americana, y otra versión dice que fue traída por barcos españoles a los puertos de Tampico y Veracruz; de cualquier manera, se poseen datos que indican que produjo una alta mortalidad en varias ciudades de la República como Torreón, Gómez Palacio y San Pedro de las Colonias, donde se registraron más de 300 defunciones, calculándose que en esas poblaciones murieron aproximadamente 21 mil personas.





La epidemia provocó un alto índice de morbilidad y mortalidad en la ciudad de México, y posteriormente se extendió a otros estados; sólo en la ciudad de Puebla murieron 5 mil personas. La pandemia de influenza de 1918 en México, produjo aproximadamente 500 mil muertes, de un total de 14 millones de personas que componían el total de la población de aquella época, según E. Oakes Jordan.

La influenza en el siglo XX

Cuando la epidemia se observó por primera vez, en 1918, los médicos estaban reacios a llamarla gripe, pues parecía ser una nueva enfermedad; algunas corrientes médicas la denominaban bronconeumonía, otros le daban diferentes nombres, como infección respiratoria epidémica, incluso cólera, tifus, dengue y hasta botulismo; sin embargo, la mayoría coincidía en que era una enfermedad pandémica no identificable.

Para contar la historia de 1918 es necesario hacerlo a través de cifras y hechos, donde los datos tienen un impacto y magnitud aterradores. Aproximadamente más de 25% de la población estadunidense, tanto civil como militar, se enfermó, siendo los jóvenes entre 20 y 40 años los grupos más afectados.

No se tiene conocimiento de cuándo y cómo empezó, y sólo se sabe que inició como una gripe común, donde los enfermos presentaban fiebre y escalofríos, sin que hubiese una mortalidad significativa. Al poco tiempo desapareció. Sin embargo, en el otoño de ese año reapareció con una fuerza descomunal, la mortalidad se incrementó, por lo que se le catalogó ya como pandemia.

En retrospectiva, los investigadores identifican dos ondas de gripe de 1918; la primera era leve y común, pero la segunda se había convertido en algo monstruoso, presentándose un elevado índice de mortalidad.

Un médico escribió los detalles del cuadro clínico, que fue publicado en el British Medical Journal en diciembre de 1979:

"Campo Devens se localiza cerca de Boston, y cuenta con 50 mil hombres, la gripe golpeó el campo durante 4 semanas y los integrantes están desmoralizados, las tareas diarias están detenidas porque casi todos están enfermos. La gripe comienza como una infección común, pero cuando los soldados son llevados al hospital, desarrollan rápidamente neumonía como jamás se ha visto. Dos horas después de su ingreso ya presentan un color caoba en sus mejillas y unas horas más tarde se aprecia ya la cianosis en todo el rostro, hasta que es difícil distinguir al hombre blanco del hombre de color, en poco tiempo se presenta una disnea aguda, y poco después sobreviene la muerte por insuficiencia respiratoria. Es horrible, se puede observar ver morir uno o veinte hombres, sin embargo, cuando son más de cien muertos por día, es terrible y esto aún continúa. Esto se ha convertido en un gran problema, pues se necesitan trenes especiales para transportar a los muertos... Desde hace ya varios días no hay ataúdes y los cuerpos se apilan esperando un lugar en la barraca acondicionada para ellos."

Varios investigadores de la gran pandemia de gripe de 1918 acuden a otra versión, de la cual dicen:

A principios del año 1918 aparecen los primeros casos de influenza en Kansas, Detroit y las Carolinas e inmediatamente se disemina a otras áreas de Estados Unidos, favorecido por el reclutamiento de individuos para ser enviados al frente de batalla, pues aún continuaba la Primera Guerra Mundial. En uno de los campos de entrenamiento llamado Camp Funston en Kansas, donde aparecen los primeros casos, se diagnostica como "un resfriado muy fuerte"; al poco tiempo más de 100 soldados presentaban un cuadro similar. Debido al traslado de tropas al continente europeo la epidemia se esparce a Francia, Italia, Alemania y España, y a medio año ya se encuentra en Inglaterra para, posteriormente, presentarse en Rusia,



China y Filipinas. Por el continuo traslado de ejércitos la enfermedad también se disemina a varios países de África, coincidiendo en esos meses con la aparición de casos más graves debido a la mutación del virus, pues se volvió más virulento, iniciándose así la emergencia sanitaria a nivel internacional.

Según los datos recabados se calcula que la mitad de la población se infectó con el virus, y 25% presentó infección clínica y, según algunos estudiosos de la epidemia, la mortalidad fue de entre 40 a 50 millones de personas a nivel mundial.

La pandemia presentó tres ondas epidémicas; la primera ocurrió en los primeros meses de 1918 y fue relativamente benigna, muy contagiosa, y sus índices de mortalidad eran bajos; entre los meses de agosto y septiembre de ese mismo año se presentó la segunda ola de la pandemia, donde se presentaron ya muchos casos de extrema gravedad, con complicaciones a nivel pulmonar, elevando los índices de mortalidad; y posteriormente alcanzó un pico más alto todavía en los meses de octubre y noviembre, finalizando en diciembre del mismo año. La tercera ola se inició en el primer trimestre de 1919, presentándose características similares a la ola anterior, finalizando aproximadamente en mayo.

La pandemia se inmortalizó por su elevada morbilidad y mortalidad, principalmente en los grupos jóvenes de la población, y por la frecuencia tan alta de complicaciones.

A la pandemia se le conoce como Gripe Española o Dama Española, debido a que España, al ser un país neutral en la Primera Guerra Mundial, no estaba bajo estricta censura militar, caso que sí tenían los países beligerantes, y por lo anterior estuvo reportando informes detallados sobre la epidemia; al reportar sólo casos en este país, principalmente desde que enfermara gravemente el rey Alfonso XIII, se pensó que era la única región afectada por la enfermedad; sin embargo, ahora se sabe que los primeros brotes de la epidemia aparecieron, casi seguramente, en Estados Unidos, y posteriormente se diseminaron a todo el mundo.

Comparación de mortalidad entre la Primera Guerra Mundial y la pandemia de influenza:

Primera Guerra Mundial 1914-1918 14 a 17 millones de muertos a nivel mundial

Pandemia de influenza 1918 - 1919 40-50 millones de muertos a nivel mundial

^{*} Según algunos Investigadores actuales la cifra es mayor a 50-100 millones de muertos



Influenza 1957-1958

A esta pandemia se le denominó Gripe Asiática, porque tuvo su inicio en la provincia de Yunán, China. En febrero se presentaron los primeros casos y a los dos meses, es decir, en abril, ya había numerosos enfermos en Hong Kong; al poco tiempo ya se había detectado en Japón y en países del sureste asiático como indonesia, Filipinas, Malasia y muchos otros.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que esta epidemia era causada por un nuevo subtipo de virus de influenza; a los cuatro meses de haberse iniciado la epidemia ya había alcanzado a países de Europa, África y América, y poco tiempo después ya se detectaban casos en todo el planeta. A través del tiempo se ha estudiado esta pandemia y hoy se sabe que tuvo dos picos importantes, siendo el segundo el de mayor gravedad en algunos países. El porcentaje de enfermos alcanzó 50 % de la población mundial, aunque sólo aproximadamente 16% de éstos presentaban sintomatología. Entre 2 y 4 millones de personas en todo el mundo sucumbieron a la enfermedad debido a neumonía, y el grupo más afectado fue el de las personas de la tercera edad y el de los niños pequeños, menores a 3 años.



Esta pandemia de influenza se inició en Hong Kong en julio de 1968, y se dio la alerta sanitaria el día 13 de ese mes; se le conoce como Gripe de Hong Kong y fue causada por el subtipo H3N2, que a diferencia del virus causante de la pandemia de 1957-1958, que era H2N2, causó aproximadamente un millón de muertes en todo el mundo. A un mes de inicio de esta pandemia ya había muchos enfermos sintomáticos en algunos países vecinos como Vietnam y Singapur, y a los dos meses ya se reportaban en naciones más lejanas como India y Filipinas; al poco tiempo hacía su aparición en países de otros continentes tanto de Europa como de Oceanía.

En América la epidemia se inició debido al regreso de las tropas norteamericanas de la guerra en Vietnam, y en 1969 ya se reportaban casos en países de América del Sur y en algunos de África.

La influenza hoy en día

A partir de la pandemia de 1968-1969 se han presentado varias epidemias alrededor del mundo, sin embargo en años recientes han aparecido virus de influenza con características pandémicas.

En 1976 hubo alarma de gripe en Estados Unidos (1 de octubre de 1976), y se inicia un programa de vacunación contra la gripe, después de que entre los reclutas de Fort Dix, Nueva Jersey, aparece en los primeros meses del año una epidemia de gripe. Después de investigaciones de laboratorio se identificó al agente etiológico como virus de influenza de origen porcino, aparentemente la misma cepa que ocasionó la pandemia de la Gripe Española en los años 1918-1919 y que en la Unión Americana había causado la muerte de más de medio millón de víctimas.

El presidente norteamericano Gerald R. Ford dio instrucciones al Departamento de Sanidad para realizar una campaña nacional de

vacunación. El Estado norteamericano invirtió 100 millones de dólares en la compra de 200 millones de dosis de vacunas a empresas farmacéuticas, para prevenir de la infección a la población infantil.

En los meses siguientes aparecen dificultades en la fabricación de sueros que puedan administrarse sin riesgos a la población infantil. Después de un debate público y una falta de garantía del gobierno para hacer frente a los posibles efectos, el programa de vacunación que inicia el primero de octubre de 1976 se da por terminado ese mismo año, después de que investigadores realizan estudios que indican con una alta probabilidad una relación directa entre la vacunación y severos eventos adversos que ocasionan trastornos neurológicos.

La influenza H5 N1

En 1997 se detectaron casos de personas sintomáticas afectadas por el virus de influenza; posteriormente, al hacerse los estudios del virus, se descubrió que era de influenza aviar, es decir, que proviene de las aves de corral. Se sabe que un niño de tres años de edad fue el primer caso, el cual falleció de enfermedad respiratoria severa, del que se aísla el virus a partir de secreciones bronquiales. El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos, identificó el virus como H5N1, en conjunto con The National Influenza Center, Rotterdam Holanda y The National Institute for Medical Research, de Londres, Inglaterra.

En enero de 1998 ya se habían detectado 18 casos, de los cuales seis de ellos fueron fatales. El virus de influenza aviar A/H5N1 ha causado, a mayo 2009, aproximadamente 429 casos, con 262 muertes en países de Asia y África.

Influenza H9N2

Entre 1998-1999 la vigilancia epidemiológica detectó el virus de influenza aviar A/H9N2, virus que ha infectado a humanos en Asia desde 1998. Posteriormente se reportaron casos en la provincia china de Guangdong. En 2003, un paciente de cinco años presentó deshidratación moderada, tos, fiebre de 38 grados y se detectó que presentaba leucocitosis con linfopenia, sin cambios en la radiogra-fía de tórax; sin embargo, el virus se aisló en el exudado faríngeo del paciente y este se relacionaba directamente con el virus H9N2 que ha afectado a un gran número de personas en muchos países de varios continentes.

Influenza H7N7

Antes de 2003, en 1996, un trabajador de granja en Inglaterra, al limpiar un nido de pato se contaminó el ojo con una paja de ese nido; posteriormente, presentó conjuntivitis, y de las secreciones se aisló el virus de influenza aviar A/H7N7 de patogenicidad baja (LPAIA/H7N7); sin embargo, en febrero de 2003 se aisló el virus de la influenza aviar de alta patogenicidad subtipo H7N7 (HPAIA/H7N7) en Holanda, en aves de corral, con lo que coincidió con la detección de casos en Alemania y Bélgica. Estos casos originaron que se tomara la decisión de eliminar casi 30 millones de pollos en estos países para intentar frenar la epidemia.

Los servicios de salud divulgaron a la población medidas higiénicas y de protección personal, y se inició el tratamiento profiláctico antiviral. Poco tiempo después se confirmó el diagnóstico de que la infección era causada por el virus HPAI/H7N7, por técnica de RT/PCR a 89 pacientes, y de estos, 78 presentaban conjuntivitis; varios de los enfermos fallecieron de enfermedad respiratoria grave.

Tres de los 89 casos no detallaban en su historia clínica haber tenido contacto con aves de corral; sin embargo, presentaban conjuntivitis, y uno de ellos tenía una enfermedad sugerente a influenza; estos datos harían pensar que la trasmisión de estos virus también puede ser de humano a humano.

Influenza A (H1 N1) 2009-2010

México fue el primer país en anunciar la presencia de un nuevo virus de influenza A (H1 N1) que amenazó la salud y la vida de la población mundial.

El 23 de abril de 2009 la Secretaría de Salud de México declaró la alerta sanitaria e inició acciones tanto preventivas como curativas.

El secretario de Salud de aquel entonces, el doctor José Ángel Córdova Villalobos, declaró en una entrevista: "Estamos con medidas preventivas y comprobando que las muertes que se han registrado sean por influenza mediante un análisis, apoyado por Canadá y Estados Unidos". A partir de ser anunciada la alerta sanitaria las clases se suspenden de inmediato.

Para el 23 de mayo de 2009 ya se habían presentado 12,202 casos, confirmados mediante análisis de laboratorio, de influenza A (H1 N1), con 86 fallecimientos en 43 países; para noviembre la pandemia ya había causado la muerte de 610 enfermos. La tasa de mortalidad puede ubicarse, en ese entonces, entre 0.1 y 0.3%: una de cada 10 personas contagiadas fueron hospitalizadas.

El director del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Dr. Rogelio Pérez Padilla, decía que hasta 2% de los afectados por la enfermedad podía llegar a presentar una complicación como neumonía, que es la principal causa de muerte de esta infección, y que aproximadamente 50% de los afectados por el virus demandaría los servicios médicos.

Para enero de 2010 la pandemia ya sumaba 880 fallecimientos y 68,600 casos confirmados mediante análisis de laboratorio.

Muchos países, tanto americanos como europeos, e incluso asiáticos, fueron afectados por este virus; tan sólo en España los fallecimientos ya sumaban 169, y en Holanda eran 36 (diciembre de 2009).

Para fines de enero de 2010 había 963 muertes y 69,824 casos confirmados.

El 10 de agosto de 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el fin de la pandemia en todas las zonas geográficas afectadas, y que ya había ocasionado la muerte a 16,000 personas.

Conclusión

En la historia de la humanidad se han presentado innumerables pandemias causadas por un número indeterminado de microorganismos, e indiscutiblemente la influenza es una de las enfermedades infectocontagiosas que poseen un papel preponderante en el trascurso de su desarrollo. El avance de las nuevas tecnologías, así como los modernos medios de transporte, provocan que las epidemias se diseminen de una manera más rápida pero, por otro lado, a base de investigaciones se conoce más a fondo el mecanismo de desarrollo de las enfermedades y, por ende, los tratamientos y las medidas de control, por lo que ahora la humanidad está mejor preparada para enfrentar futuras pandemias de influenza. Así que, debido a diversos factores, persiste un alto riesgo de sufrir nuevamente una pandemia de influenza tan apocalíptica como la pandemia de 1918-1919.

<i>Importantes</i>	epidemias	de in	fluenza a	ı través	de la	historia
--------------------	-----------	-------	-----------	----------	-------	----------

Año	Lugar	Núm. muertos	Virus
-412 a.C.	Grecia	S/d	S/d
1170	Europa	S/d	S/d
1510	África-Europa	S/d	S/d
1580	Asia-África	S/d	S/d
1658-1665-1669-1679	Francia-Italia-España	S/d	S/d
1781-1782	Europa-Asia-África	S/d	S/d
1789-1799	Europa	S/d	S/d
1847-1851	Europa-Asia	S/d	S/d
1889	Rusia-Europa	S/d	A H2N2
1889-1900	Rusia-Europa	S/d	A/H3N2
1917-1918	America-Europa-Asia		
	-África-Oceanía	20-40 millones	A/H1N1
1957-1958	China-Asia-Europa		
	-África-América	2 millones	A/H2N2
1968-1969	China-Asia	1 millón	A/H3N2
2003	China-Asia	250 muertos	A/H5N1
2009-2010	Mexico-América-Europa		
	-Asia-Oceanía	16 000 muertos	A/H1N1

 $S/d = \sin dato$

Lecturas recomendadas

- Dávila C.L. La pandemia más devastadora de la historia. Médico Moderno 2011 (7): 68-71
- Valdez A R. Pandemia de influenza en México relatos e historia de México 2009; (10): 65-69
- 3. Pyle G F. The diffusion of influenza: patterns and paradigms 1986: 23-25
- 4. Pérez Breña P. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXI. Influencia aviar y gripe humana de origen aviario. Capítulo 8. La prevención y lucha frente a una posible pandemia de gripe aviar. Núm. 243.
- 5. Kendal A P, Minuse E, Maasab H F, Hennessy Av, davenport F M. Influenza neuroaminidase antibody patterns of man. Am J Epidemiol 1973; 98:96-103
- 6. Glaze W P. Emerging infection: pandemic influenza. Epidemiologic reviews 1996 18 (1): 64-76
- 7. Potter C W. A history of influenza-journal of applied microbiology 2001; 91:572-579
- Ghendon Y. Introduction to pandemic influenza through history. Eur J. Epidemiol.1994; 10 (4): 451-453
- 9. Nicholson K G. Hay A J and Webster R B. Ed. 1998. Texbook of influenza. Oxford blackwell science.

- 10. Goldsmith C. Influenza: the next pandemia? 2007. Pp 21-38 21 05 Century Publiswing
- 11. Monto A S, Rendal A.P. Effect of neuroaminidase antibody on hong kong influenza. Lancet 1973; 1:623-625
- From the centers for disease control and prevention. Isolation of aviar influenza A (H5N1) viruses from humans-Hong Kong. May- december 1997 Jama 1998; 279:263-264
- 13. From the centers for disease control and prevention: Upoarte: isolation of aviar influenza A (H5N1) viruses from humans-Hong Kong 1997-1998. Jama 4; 279:347-8.
- 14. Buttkm, Smithgej, Chen H, Zhangl, Leung YH, Xu K M, Lim W, Webster R G, y Lien K Y, Peiris J S, Guan Y. Human infection with an aviar H9N2 influenza a virus in Hong Kong in 2003, Clin, microbiol;2005;43:5760-7
- 15. Viesca C. Medicina prehispánica de México. México. Pandrama editorial, pp 49-50.
- 16. Gamboa Ojeda I. "La epidemia de influenza de 1918: sanidad y política en la ciudad de Puebla" en quipo. Revista latinoamericana de la ciencia y la tecnología. Vol. 8 núm. 1 enero abril de 1991 –pp-94-106.
- 17. Jordan E. O. Op.cit. P 198.
- 18. Carrillo A M. Pandemias de influenza e historia. Gac Fac Med UNAM 2009; (604): 11-12.
- 19. Revisión de la literatura/la influenza-parte 1: aspectos históricos/diarte-arellano.
- 20. Crónica de la medicina. Plaza-Janés editores. Tomo 7 págs. 396-397.edición especial para México por Intersistemas S.A. DE C.V.
- 21. Epidemia de influenza A (H1 N1), una crónica de la primera pandemia del siglo XXI.- Revista de la Universidad Nacional Autónoma de México. Volumen II número 4. Malatías López Hernández.



2. Algunos apuntes sobre los virus

Carlos F. Amábile C.

Introducción

Los virus tienen mala fama: cuando el agente Smith, en la primera película de la trilogía The Matrix, habla despectivamente -y con bastante justicia – de la especie humana, nos equipara con los virus: "Ustedes van a un área, y se multiplican y multiplican hasta consumir todos los recursos naturales, de modo que la única forma de sobrevivir es extenderse a otra área. Hay otro organismo en este planeta que sigue el mismo patrón ;sabes cuál es? El virus." También denominamos "virus" a los programas informáticos que infiltran y se propagan en computadoras con los más aviesos propósitos. Es claro que los virus son causantes de enfermedad y muerte en el humano, probablemente más que cualquier otro tipo de microorganismo; pero han sido también responsables de importantes trechos en la evolución biológica, sin los que probablemente no estaríamos aquí. Por otro lado, su manipulación biotecnológica nos ofrece lo mismo poderosas opciones terapéuticas que temibles formas de bioterrorismo, trátese de terroristas uniformados o no. En este capítulo revisaremos algunas de las características más relevantes de los organismos que llamamos "virus".

¿Qué es un virus?

Existen, como se revisará a continuación, múltiples tipos de virus, tanto si los agrupamos por tamaño, forma o material genético. Pero, en común, los virus constan de un ácido nucleico (que puede ser DNA o RNA), que codifica las proteínas de su cápside (con algunas excepciones) y, ocasionalmente, algunas otras necesarias para su multiplicación. Fuera de ello, hay tantas variantes como podamos imaginar: los hay tan pequeños como ribosomas (alrededor de 20 nm) y tan grandes como bacterias (los Pandoravirus llegan a la micra de largo); unos inyectan su ácido nucleico en la célula que infectan, otros deben ser fagocitados, unos más fusionan su membrana, que tomaron "prestada" de la célula de la que acaban de salir, con la de la célula que van a infectar; y tienen un catálogo de formas extraordinariamente diverso, que va desde poliedros regulares perfectos hasta filamentos retorcidos (Figura 1).

También, con múltiples variantes, la reproducción de los virus pasa necesariamente por una célula viva, de la que utilizan enzimas, ribosomas y energía, para replicar su información genética y para sintetizar las proteínas de la cápside, y otras que les sean necesarias. En forma gruesa, esa reproducción es similar en todos los virus; pero los detalles finos difieren de manera importante, como se verá más adelante. Además, algunos virus, una vez dentro de la célula infectada, inician su reproducción rápida que termina irremediablemente en la muerte celular –lo que, en bacteriófagos, se llama ciclo lítico–; y otros pueden tener una fase intermedia, integrándose al genoma de la célula infectada, en donde pueden permanecer "escondidos" mucho tiempo –la lisogenia, también hablando de bacteriófagos.

Por lo que hace a la información genética, como ya se mencionó, ésta puede residir en moléculas de DNA o RNA. Pero existen siete grandes grupos que difieren entre sí por el tipo de ácido nucleico y la forma en que se procesa. Esta clasificación, creada por



Figura 1. Tamaños y formas de virus. A la izquierda se muestran algunas familias de virus causantes de enfermedades: los Poxvirus incluyen al de la viruela; los Paramyxovirus, a los del sarampión y la parotiditis; los Arenavirus, a los de algunas fiebres hemorrágicas, como Lassa y Machupo; los Herpesvirus, a demás de los obvios, a los de la varicela, y los citomegalovirus; los Orthomyxovirus, a los de la influenza; los Rhabdovirus a los de la rabia; los Retrovirus al VIH; los Bunyavirus a los hantavirus; los Coronavirus a los del SARS; los Reovirus a los rotavirus; los Hepadnavirus a los de la hepatitis B; los Togavirus a los de la rubeola y chikungunya; los Parvovirus causan eritema infeccioso, y los Filovirus incluyen a los temidos Ebola y Marburg. Se muestra también el virus más grande conocido a la fecha, el Pandoravirus; el típico bacteriófago T, y el primer virus reportado, el causante del "mosaico" del tabaco. El fondo rojo tenue muestra parte de la superficie cóncava de un eritrocito humano, para efectos de escala.

David Baltimore, se resume en la Figura 2. Sea en DNA o RNA, la información está también organizada en *genes*, esto es, unidades que codifican una proteína; hay virus con unos cuantos genes, y hay otros con hasta 200 (algunos, muy eficientes en cuanto a espacio, tienen genes *traslapados*, lo que aumenta la cantidad de información almacenable en la misma cantidad de ácido nucleico, a la vez que viola semánticamente la regla de un gen– una proteína).

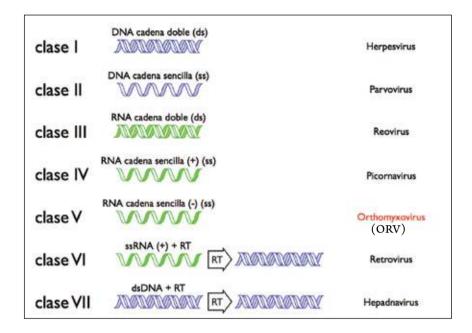


Figura 2. Clasificación de los virus según Baltimore. Con base en el tipo de ácido nucleico que contienen, D. Baltimore distingue siete categorías de virus: I. DNA de doble cadena (ds, por double-stranded), como en la virtual totalidad de los organismos celulares; el DNA se transcribe a RNA para dirigir la síntesis de proteínas, y se copia en nuevas moléculas de DNA para formar los nuevos virus. II. DNA de cadena sencilla (ss, por single-stranded), de la que debe primero sintetizarse la cadena complementaria, para formar dsDNA, y seguir el camino descrito antes. III. dsRNA, que se copia directamente a RNA (la RNA polimerasa-RNA dependiente está codificada por el genoma del propio virus), una de las cadenas es la codificante (+) y la otra es la complementaria (-). IV. ssRNA, de cadena codificante (+), que debe copiarse a RNA(-), a modo de mensajero y de templado para nuevas cadenas (+); V. ssRNA de cadena complementaria, que sirve directamente como mensajero, pero que debe también ser copiada a una cadena (+) que sirva de templado. VI. ssRNA de cadena codificante, pero que es copiado a ssDNA por una retrotranscriptasa (codificada por el propio virus); el dsDNA resultante se integra en el DNA de la célula. VII. DNA parcialmente de doble cadena, del que se generan copias de RNA, que son retrotranscritas a DNA por la polimerasa del virus. La columna a la derecha contiene ejemplos representativos de cada grupo; los orthomyxovirus están en rojo porque es el grupo que incluye a los virus de la influenza.

¿Están vivos?

Esta pregunta siempre surge alrededor de cualquier discusión sobre los virus. Personalmente, este autor considera que es una nimiedad semántica, una de esas clasificaciones más destinadas a separarnos de "los otros", que una división funcional. Si nos atenemos a la definición de secundaria, esa de que vivo es aquello que "nace, crece, se reproduce y muere", los virus no están vivos; pero tampoco lo están las bacterias, que se reproducen por fisión binaria, de modo que no se puede decir que "nacen", ni tampoco que "mueren" (salvo por accidentes raros, como encontrarse con un médico que sepa usar antibióticos). Por otro lado, si revisamos el ciclo "de vida" de los virus, a su modo, hacen todo lo que dicta la arcaica definición. Si nos ponemos más estrictos, especificando que deben hacer todo eso en forma independiente, los virus tampoco están vivos, por cuanto dependen de una célula viva para completar su ciclo. Pero tampoco lo estarían diferentes microorganismos, como las clamidias y rickettsias, que no pueden multiplicarse fuera de su hospedero natural, pero que consideramos indudablemente vivos.

La discusión sobre si los virus están vivos o no se parece mucho a la de si los animales piensan y sienten. Por un lado, resulta ridículo suponer que los mamíferos, con estructuras neuronales y neurotransmisores tan similares a los nuestros, tengan conductas y emociones diametralmente opuestas; por otro, es claro que hasta los insectos aprenden de su entorno, y sus conductas frente a estímulos positivos o negativos difieren poco de las nuestras. Es entonces claro que los animales piensan y sienten, aunque lo hagan en ocasiones en formas distintas a como lo hacemos nosotros. Igualmente, los virus son formas de vida, una vida levemente diferente de la nuestra, pero con los mismos fundamentos bioquímicos y moleculares de cualquier organismo que consideramos indudablemente vivo.

Pero si hemos de ponerle una etiqueta a las cosas, probablemente "forma de vida *subcelular*", que también le queda a los plásmidos bacterianos –pequeños círculos de DNA de replicación independiente, frecuentemente capaces de mediar su propia movilización de una bacteria a otra–, resulte adecuada.

¿De dónde salieron?

Esta pareciera otra pregunta ociosa, pero si consideramos que "nada en biología tiene sentido si no se ve a la luz de la evolución", entonces vale la pena detenerse un poco en ella. De entrada, resulta más o menos obvio que los virus surgieron después de las primeras células, por cuanto no pueden reproducirse independientemente. En ese sentido, serían una forma de "involución", un organismo más simple derivado de uno más complejo. No serían la excepción: otra vez, bacterias intracelulares como las clamidias tuvieron antecesores de vida libre y fueron perdiendo funciones, minimizando su genoma hasta convertirse en muy eficientes parásitos obligados. Pero no conocemos el "eslabón perdido", ese organismo quasi-viral pero aún independiente; de hecho, no podemos acomodar a los virus en un árbol filogenético, junto o entre los demás organismos vivos. Tampoco podemos, como con los organismos celulares, pensar en un ancestro único en común (el LUCA, Last Universal Common Ancester, que tenemos nosotros). Otra vez, los plásmidos bacterianos podrían ofrecer un punto de referencia, al menos para los virus que infectan a las bacterias, los bacteriófagos (Figura 3). Pero tampoco es posible vincular evolutivamente a todos los virus con los bacteriófagos, de modo que resulta más probable suponer que los diferentes tipos de virus fueron surgiendo, por separado, de diferentes formas de vida, en diferentes momentos de la historia biológica.

La evolución prebiótica, esto es, la de las moléculas precur-

soras de la vida antes del surgimiento de algo identificable como "vivo", tuvo en el RNA una piedra angular: fue la primera molécula autorreplicable y, a la larga, capaz de almacenar información. Esto resulta relevante si consideramos a los *viroides* como probables precursores de, al menos, algunos tipos de virus. Los viroides son simples moléculas de RNA desnudas, que no codifican para ninguna proteína pero que son infectivas y causan muerte celular en plantas. Es al menos concebible que estos viroides sean remanentes de formas de RNA prebiótico; y que algunos tipos de virus deriven evolutivamente de viroides o formas similares ya extintas.

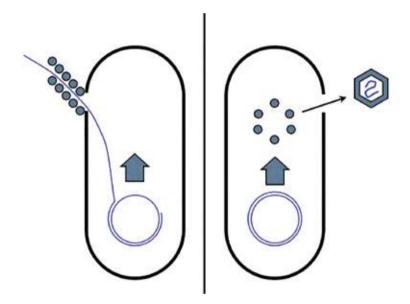


Figura 3. Plásmidos y bacteriófagos. Una visión simplista permite entender el posible origen de los virus: a la izquierda, un plásmido conjugativo (doble círculo azul) en una bacteria codifica, entre otras cosas, la maquinaria para su movilización de una bacteria a otra por conjugación; a la derecha, el DNA de un bacteriófago (también doble círculo azul) codifica para las proteínas de la cápside que permiten su movilización de una bacteria a otra. Aunque no hay evidencia de una relación filogenética entre ambos tipos de proteínas, es concebible que los bacteriófagos y los plásmidos conjugativos tengan un precursor común. Habida cuenta de que muchos tipos de organismos portan elementos genéticos móviles, éstos bien podrían ser el origen de los virus que los infectan.

Por otro lado, los elementos genéticos móviles, como los plásmidos bacterianos, ya señalados como posibles precursores de algunos virus, no son exclusivos de las bacterias. Otros elementos móviles, como los transposones, coloquialmente conocidos como jumping genes (i.e., genes que brincan), son comunes en todo organismo vivo; fueron descritos originalmente por Bárbara McClintock en el maíz. Las bacterias tienen un tipo especial de transposones que no parecen existir en otros organismos: los originalmente llamados transposones conjugativos, hoy denominados ICE (Integrative and Conjugative Element). Los ICE son entonces pequeños segmentos de DNA capaces de integrarse en el cromosoma bacteriano, y de escindirse y movilizarse a otra bacteria por conjugación. Entidades de este tipo pudieron haber adquirido, a lo largo de millones de años de evolución, los genes para cápsides y otros mecanismos necesarios para una vida como partículas infectivas. Valdría la pena buscar, en nuestro propio genoma, los restos de transposones "conjugativos".

¿A quiénes infectan los virus?

No hay forma de vida exenta de infectarse por virus... hasta los virus mismos. Los que infectan bacterias son denominados bacteriófagos (o fagos), y hay virus que infectan hongos, plantas y animales. Recientemente se encontró que los mamavirus, que están entre los virus más grandes conocidos, y que infectan protozoarios, son parasitados por otros virus más pequeños, a los que se denominó Sputnik, por su naturaleza satélite. Estos *virófagos* utilizan la maquinaria del virus que infectan para replicarse, a la vez que inhiben la replicación del virus infectado (como dato curioso, estos virófagos fueron descubiertos asociados a un mamavirus de una *Acanthamoeba*, creciendo en el lente de contacto contaminado de una persona con keratitis: un virus parasitando un virus que parasita una amiba que

parasita... un virus, a decir del agente Smith). La Tabla 1 presenta los grupos más importantes de virus, según el organismo que infectan.

¿Cuántos virus hay?

Los virus son los organismos más abundantes sobre la Tierra. Los 7.5×10^9 humanos que somos, palidecemos ante las 5×10^{30} bacterias que, se calcula, hay en el planeta (Figura 4). Y se piensa que hay, al menos, el *doble* de virus, aunque los cálculos conservadores indican que sólo bacteriófagos, hay 10 por cada célula bacteriana. Siendo tan pequeños y resistentes, los virus pueden asociarse a partículas de materia orgánica y ser transportados por el aire. Un artículo reciente indica que se depositan sobre la superficie del planeta alrededor de mil millones de virus por metro cuadrado por día, una cifra que es de 10 a casi 500 veces superior a la de bacterias.

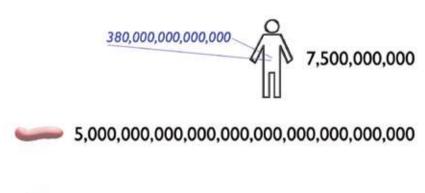


Figura 4. Cuestión de números. La población humana es de aproximadamente 7.5 mil millones, esto es 7.5×10^9 . Un estimado de hace 20 años calculaba en 5×10^{30} el total de bacterias en el planeta: un 5 seguido de 30 ceros, o sea *cinco millones de trillones*. Otro estimado muy conservador pone en 1×10^{31} el número de virus. Sólo dentro de cada humano hay un estimado de 3.8×10^{14} virus; y una cuantificación de hace casi 30 años dice que hay 10^8 bacteriófagos por mililitro de agua de mar (que, considerando que hay 1.3×10^9 km³ de agua, esto es, 1.3×10^{24} mL, sólo bacteriófagos y sólo en el mar, habría 1.3×10^{32}).

10,000,000,000,000,000,000,000,000,000

Tabla 1. Virus y los organismos que infectan

	na 1. virus y ios organismo	- que inicetan
Vertebrados	dsDNA	Adenoviridae Asfaviridae Herpesviridae Iridoviridae Papillomaviridae Polyomaviridae Poxviridae
	ssDNA	Circoviridae Parvoviridae
	dsRNA	Birnaviridae Reoviridae
	ssRNA (+)	Arteriviridae Astroviridae Caliciviridae Coronaviridae Flaviviridae Nodaviridae Picornaviridae Togaviridae
	ssRNA (-)	Arenaviridae Bornaviridae Bunyaviridae Filoviridae Orthomyxoviridae Paramyxoviridae Rhabdoviridae
	ssRNA + RT	Retroviridae
	dsDNA + RT	Hepadnaviridae
Invertebrados	dsDNA	Ascoviridae Baculoviridae Entomopoxviridae Iridoviridae Nimaviridae Polydnaviridae
	ssDNA	Entomoparvoviridae
	dsRNA	Cypovirus Entomobirnavirus Idnoreovirus
	ssRNA (+)	Dicistroviridae Flaviviridae Iflavirus Nodaviridae Picornaviridae Roniviridae Tetraviridae Togaviridae
	ssRNA (-)	Bunyaviridae Rhabdoviridae Metaviridae
		Pseudoviridae

Plantas	ssDNA	Begomoviridae Geminiviridae Nanoviridae
	dsRNA	Partitiviridae Reoviridae
	ssRNA (+)	Bromoviridae Closteroviridae Comoviridae Flexiviridae Luteoviridae Potyviridae Sequiviridae Tombusviridae Tymoviridae
	ssRNA (-)	Bunyaviridae Ophiovirus Rhabdoviridae Tenuivirus Tospovirus Varicosavirus
	ssRNA + RT	Pseudoviridae
	dsDNA + RT	Caulimoviridae
Hongos	dsDNA	Phycodnaviridae
	dsRNA	Chrysoviridae Hypoviridae Partitiviridae Reoviridae Totiviridae
	ssRNA (+)	Barnaviridae Marnaviridae Narnaviridae
	ssRNA + RT	Metaviridae Pseudoviridae
Bacterias	dsDNA	Corticoviridae Fuselloviridae Guttaviridae Lipothrixviridae Myoviridae Plasmaviridae Podoviridae Rudiviridae Siphoviridae Tectiviridae
	ssDNA	Inoviridae Microviridae
	dsRNA	Cystoviridae
	ssRNA (+)	Leviviridae
	ssRNA + RT	Pseudoviridae
Virus	dsDNA	Lavidaviridae

Nuestro cuerpo tiene un *viroma* considerable: probablemente 3.8×10^{14} virus. Muchos son, desde luego, bacteriófagos, que infectan a los billones de bacterias de nuestra microbiota. Pero otros son virus que están viviendo en nuestras células, en formas usualmente asintomáticas. Se les encuentra mucho más abundantemente en la piel y la mucosa respiratoria, pero es posible detectarlos hasta en la sangre de personas sanas. Es entonces muy probable que, como en el caso de las bacterias, haya muchos más virus benignos que patógenos; y que los primeros jueguen un papel importante en el mantenimiento de nuestra salud, como hemos ido descubriendo de las bacterias de la microbiota.

¿Qué infecciones causan los virus?

No es el propósito de este capítulo el hacer un catálogo de las enfermedades virales. El listado es, desde luego, extenso, e incluye desde padecimientos menores autolimitados, como el resfriado común o diversas enteritis; hasta las letales fiebres hemorrágicas. Es difícil precisar el aporte que los virus tienen en los 17 millones de muertes anuales por enfermedades infecciosas, pero es claramente significativo. Aquí sólo quisiera resaltar a los virus como los principales, casi únicos, causantes de enfermedades infecciosas *emergentes*.

La invasión y destrucción de hábitats –muy como lo dice el agente Smith– nos ha puesto de cerca con virus que antes muy ocasional y accidentalmente nos encontrábamos. Estos virus tienen –o tuvieron– como hospedero natural a diversos animales silvestres, que son portadores sanos o levemente enfermos. Pero, al infectar al humano, las consecuencias suelen ser catastróficas. El VIH muy probablemente llegó al humano desde monos africanos alrededor de los años 30 del siglo XX; el hantavirus, desde roedores; el SARS y el Ébola, desde murciélagos. La cantidad de virus aún descono-

cidos que puedan cruzar esta línea tenue que nos separa de otros animales debe ser enorme.

El cambio climático –ese que los neonazis de Norte y Sudamérica se empeñan en negar–, expulsará a algunos animales de sus hábitats, poniéndolos en contacto con nosotros; y expulsará a algunos humanos de sus hábitats, obligándolos a colonizar los de otros animales. El encuentro con los virus de nuestros nuevos vecinos agrandará la lista de enfermedades, catastróficas, como suelen ser las zoonosis.

Este autor, y probablemente muchos de los lectores, no llegará a ver las ciudades costeras inundadas, que es la visión apocalíptica más frecuentemente asociada con el cambio climático; pero las infecciones emergentes contribuirán, lenta pero sostenidamente, a ese futuro distópico que se nos viene encima.

¿Todo lo que hacen los virus es malo?

Poniendo de lado el importante papel de "control biológico" que tienen los virus, que no nos gusta aceptar como necesario cuando aplica a nuestra propia especie, los virus han jugado un papel sobresaliente en la evolución biológica. A ciencia cierta sabemos que los bacteriófagos tienen y han tenido un importante rol en la transferencia genética horizontal, esto es, la movilización de genes de un organismo a otro, independiente de la reproducción. La transducción, que es el nombre que recibe esta forma de movimiento de genes, es responsable de la transferencia de determinantes de virulencia y de resistencia a antibióticos en diferentes especies bacterianas.

El descubrimiento de oncogenes (i.e., genes asociados al cáncer) en virus, y de virus claramente asociados al cáncer, como el del papiloma humano, condujo a considerar a los virus humanos como vectores de transferencia genética. Aunque fuera del cáncer,

aun no hay evidencia de que algún determinante genético del ser humano haya sido transferido horizontalmente por virus, la posibilidad sigue abierta.

La biotecnología ha empleado los virus en muy diferentes formas. Dada su habilidad natural para insertar segmentos de DNA en nuestras células, es cosa de, "simplemente", modificar el genoma de un virus, y emplearlo como vector para introducir cambios genéticos con fines terapéuticos. Hay al menos un virus oncolítico y al menos media docena de terapias génicas que emplean virus como vectores. Por otro lado, la tecnología llamada *phage display*, que utiliza bacteriófagos, es una de las más usadas para el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos con fines terapéuticos. Finalmente, el uso de bacteriófagos contra infecciones bacterianas, que se concibió en Lituania hace décadas, es ahora una opción a considerar ante la creciente resistencia a los antibióticos, pese a preocupaciones muy justificadas del impacto ecológico que pudiese tener.

Consideraciones finales

Aunque sabemos mucho más de los virus que cuando se les bautizó así, a fines del siglo XIX nuestro conocimiento sobre su biología está aún en pañales. Con todo, empezar a reconocer a los virus como algo más que causantes de infecciones, es un primer e importante paso para coexistir con ellos en forma más civilizada y productiva. Dado que los virus toman por asalto la maquinaria de nuestras propias células para multiplicarse, desarrollar fármacos antivirales será siempre muy difícil. El abordaje más productivo, hasta ahora, ha sido el de las vacunas; pero la llegada de las "fake news", las redes sociales, y la infinita estupidez humana, ha ido saboteando ese gran logro de la medicina preventiva. Aunque no directamente, es probable que la frase de Joshua Lederberg contenga, al final

de cuentas, algo de cierto: "El reto individual más grande para el dominio humano sobre el planeta, es el virus".

Algunos artículos de interés puntual

- Editorial (2011) Microbiology by numbers. Nat Rev Microbiol 9:628.
- La Scola B, Desnues C, Pagnier I, Robert C, Barrassi L, Fournous G, Merchat M, Suzan-Monti M, Forterre P, Koonin E, Raoult D (2008) The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature* 455:100-104.
- Reche I, D'Orta G, Mladenov N, Winget DM, Suttle CA (2018) Deposition rates of viruses and bacteria above the atmosferic boundary layer. ISME J 12:1154-1162.





3. Biología y clasificación de los virus de la influenza

Carlos F. Amábile C.

Introducción

Antes de la pandemia de 2009, en México, "influenza" no era un término usual en el lenguaje coloquial -tanto que una distinguida líder política se refirió a ella como "influencia"-; y su sinónimo formal, "gripe", era y sigue siendo usado más para referirse al resfriado común. Esto no es, desde luego, para decir que la influenza no existía en México antes de ese funesto año, sino para indicar que la enfermedad, fuera de los medios especializados, no se consideraba motivo de preocupación. Probablemente la causa de esta percepción sea que los cambios en el clima a los que se asocian los brotes en otros países (tanto, que se le llama "influenza estacional"), no son tan dramáticos en buena parte del territorio mexicano. Cabría añadir aquí que las razones por las que las enfermedades infecciosas respiratorias, virales y bacterianas, son más comunes en época de frio, no son nada claras, y que lo único que podemos afirmar con certeza es que el frío, contra lo que suelen afirmar las abuelitas, NO causa resfriados ni gripes.

Biología de los virus de la influenza

La influenza es un infección causada por virus de la familia Orthomyxoviridae (del griego orthós, derecho, correcto; y myxa, moco). Se distinguen cuatro géneros de Influenzavirus, A, B, C y D, siendo los más comúnmente aislados de humanos (y los únicos responsables de brotes epidémicos) los del grupo A, aunque los B y C también lo infectan; los del grupo D sólo infectan, hasta donde sabemos, a vacas y cerdos. Por otro lado, los virus B son casi exclusivamente humanos (también se han hallado en focas), los C infectan también a cerdos y perros, y los A a aves, cerdos, caballos y murciélagos. Todos los virus de la familia son ribovirus, esto es, la información genética la portan en moléculas de ácido ribonucléico (RNA). Más específicamente, se trata de RNA de cadena sencilla (ssRNA, por single stranded), y de sentido negativo, i.e., si ese RNA entra en un ribosoma, puede ser traducido directamente a proteína. Un detalle de fundamental importancia para entender la facilidad con la que estos virus pueden variar y derivar en cepas especialmente virulentas, es el hecho de que su genoma está formado por seis a ocho segmentos independientes de RNA, que suman 12-15 kilobases; las consecuencias de esta particularidad se discutirán más adelante. En el caso de los virus de influenza A, los ocho segmentos de RNA codifican para 11 proteínas.

Las partículas virales suelen ser elipsoidales, aunque también se les puede encontrar como filamentos; las quasi-esferas son de 80-120 nm de diámetro. De adentro hacia afuera, las moléculas de RNA están enrolladas en proteínas ribonucleares; estos filamentos están recubiertos por las proteínas de la cápside que, a su vez, está recubierta de membrana. De la membrana se proyectan diferentes proteínas, que sobresalen 10-14 nm de la superficie; éstas incluyen la hemaglutinina (H o HA), y la neuraminidasa (o sialidasa, N o

NA), que son antigénicas; también se encuentra el canal iónico M2, que es el "blanco" de la acción de la amantadina.

El ciclo de vida de estos virus comienza cuando la hemaglutinina, una lectina, se une a los resíduos de ácido siálico de las glucoproteínas de superficie de las células del epitelio respiratorio. Esa unión propicia la endocitosis del virión; el contenido del endosoma se acidifica, y la proteína M2 permite la entrada de protones (H+) al interior de la nucleocápside, lo que propicia la fusión de las membranas (del virión y del endosoma) y la liberación de las moléculas de RNA viral, y de RNA-polimerasas-RNA-dependientes, al citoplasma. Los RNAs y las enzimas son translocados al interior del núcleo, donde se forman los RNAs complementarios respectivos, que serán entonces "transcritos" en nuevos RNAs, para ser traducidos a proteínas virales, o para ser "empacados" en nuevos viriones. Las proteínas de membrana son insertadas en la membrana de la célula infectada, y se va ensamblando por dentro la nucleocápside. El virión recién formado queda unido al exterior de la membrana, nuevamente, por los resíduos de ácido siálico; la actividad de sialidasa de la NA los corta y libera las partículas virales. El proceso se ilustra, enfatizando algunos detalles adicionales, en la Figura 1.

El proceso de replicación de DNA en nuestras células, incluye una etapa de "corrección de errores", que detecta y elimina las bases que, incorrectamente, unen las DNA-polimerasasas al momento de la replicación. Pero en el caso de la replicación del RNA viral, no hay esta etapa de corrección, de modo que, en promedio, el error por cada 10,000 bases que introduce la RNA-polimerasa no es corregido. Siendo que ese promedio es, aproximadamente, la misma longitud que el genoma del virus, también en promedio cada virus porta una mutación puntual en su genoma. Como todas las mutaciones, muchas son silentes (*i.e.*, sin expresión fenotípica), otras son deletéreas en diferentes grados (desde una disminución mínima, hasta

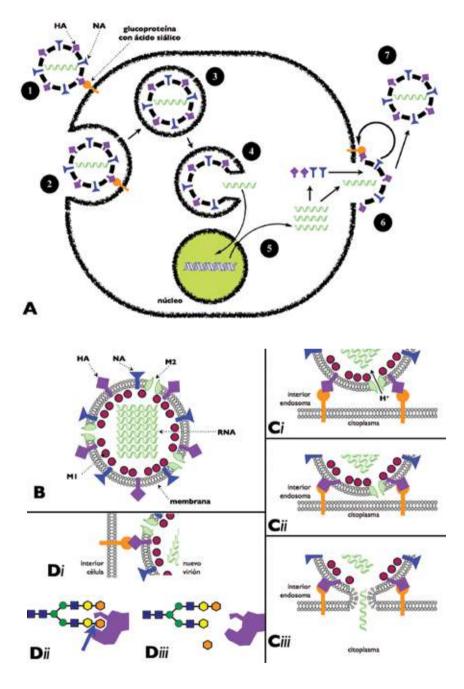


Figura 1. Virus de la influenza A: ciclo de vida. (A) Resumen del ciclo: (1) el virus (círculo con proyecciones de color; para más detalles, vea Fig. 1B) se une, por medio de la hemaglutinina (HA) a los residuos de ácido siálico de glucoproteínas de la membrana de la célula que va a ser infectada. (2) La unión propicia la endocitosis del virus completo, formándose un endosoma (3). La acidificación del interior del virión, dada por la entrada de protones a través de la proteína M2 (para más detalles, vea Fig. 1C) permite la fusión de las membranas, del virión y del endosoma, y la liberación del contenido del primero al citoplasma celular (4). Las moléculas de RNA virales entran al núcleo, son copiadas por polimerasas también virales, que forman RNA-mensajeros (5) que codifican para nuevas proteínas virales o que son los ácidos nucleicos del nuevo virus. Las proteínas (HA, NA, M2) se van instalando en la membrana de la célula, mientras se ensambla la nucleocápside (6); la hemaglutinina queda unida, por fuera de la célula, a un nuevo residuo de ácido siálico (para más detalles, vea Fig. 1D). El corte de ese residuo por la neuraminidasa permite la liberación de la nueva partícula viral (7). (B) Esquema de la estructura del virus de la influenza A: de adentro hacia afuera, las ocho moléculas de ssRNA (en realidad, empaquetadas con proteínas) en el centro del virión; la proteína M1 da una cierta estructura y forma a la partícula; por fuera, una membrana, tomada de la célula de la que salió el virus, tiene insertadas las proteínas distintivas: hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA) y el canal de protones M2. (C) Detalle de la fusión de las membranas virión-endosoma: (i) las hemaglutininas (en morado) permanecen unidas a los resíduos de ácido siálico de glucoproteínas de membrana, aun en el endosoma; en este momento, el endosoma es ácido, pero el interior del virión es neutro; (ii) la entrada de protones a través de M2 propicia la acidificación del virión y con ésta, el cambio conformacional en HA: las membranas se van acercando; (iii) el acercamiento propicia la fusión de las membranas, y el vaciamiento del contenido del virión al citoplasma. (D) Liberación del nuevo virión: (i) al momento de formarse, el nuevo virión permanece unido a la célula donde se formó, por la hemaglutinina que se une al ácido siálico; (ii) las cadenas de polisacáridos de las glucoproteínas de membrana tienen un ácido siálico de "remate" (el hexágono naranja), que es al que se une la HA (la forma irregular en morado); la flecha azul indica el sitio que la neuraminidasa hidroliza, cortando el ácido siálico. (iii) La hidrólisis permite la liberación del virión, que puede ahora infectar una nueva célula.

la pérdida completa de la viabilidad); pero unas cuantas resultan en una ventaja reproductiva, haciendo al virus más competente. Esta es una de las razones por las que ha resultado imposible desarrollar una sola vacuna contra la influenza; también es la causa por la que aparecen con relativa facilidad mutantes resistentes a los fármacos antigripales. Pero el otro grave problema deriva de las súper-infecciones: la posibilidad de que un mismo individuo, animal o humano, esté infectado por dos cepas diferentes de virus de la influenza. El escenario es particularmente preocupante en las condiciones de hacinamiento inmundo en el que son mantenidos los animales comestibles (gallinas y cerdos), lo que hace virtualmente inevitables las súper-infecciones; también preocupa la súperinfección, en uno de estos animales, por virus de fauna silvestre, como los murciélagos (un detalle que queda insinuado en la película Contagion [2011] de Soderbergh) u otros desconocidos, a los que crecientemente quedamos expuestos por la depredación humana de sus hábitats. El punto es que una célula súper-infectada puede ensamblar viriones combinando moléculas de RNA, de entre las ocho posibles, de los dos o más virus diferentes que la infectan, creando un tipo enteramente nuevo de virus, con propiedades infectivas hasta ese momento desconocidas. El virus causante de la pandemia de 2009 parece ser precisamente el caso: sus diferentes componentes parecen un ensamblado de orígenes mixtos, de virus humanos, aviares y porcinos, de Asia, Europa y Norteamérica.

Clasificación de los virus de la influenza A

Como se revisó antes, de la membrana del virión protruyen dos proteínas antigénicas: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Por serotipificación, se han identificado 16 tipos de H y nueve de N. Potencialmente, eso daría 144 variedades distintas; pero no más de

Tabla 1. Subtipos relevantes de virus de influenza A.

Subtipo	Brotes asociados y otras características		
H1N1	Gripe Española (1918-1919) 50-100 millones de muertes. Probable origen aviar		
	Pandemia 2009. ~18,000 muertes. Porcino		
	India (2015). ~1,900 muertes. Porcino		
H1N2	Brote en China (1988-99) y luego brotes estacionales en India (2001) y otros países asiáticos y europeos. Rearreglo de subtipos H1N1 y H3N2 prevalentes		
	Nuevo brote en China (2010-11), causó 19 muertes.		
H2N2	Probable causa de la Gripe Rusa (1889-90), aunque más probablemente causada por H3N8. Un millón de muertos.		
	Gripe Asiática (1957-58). 1-4 millones de muertos. Aviar.		
H3N1	Porcino		
H3N2	Gripe de Hong Kong (1968-69), pandémico. Dispersado por soldados de EU regresando de Vietnam. 33 mil muertos sólo en EU. Rearreglos de otros subtipos		
	Gripe de Fuji (2003-04). Aviar.		
H3N8	Considerado actualmente el más probable causante de la Gripe Rusa (1889-90)		
H5N1	Aviar, epizoótico en Asia. 375 muertes en humanos desde 2003.		
H5N2	Aviar, poco contagioso/virulento en humanos. No se transmite de persona a persona.		
H5N3	Aviar, brotes europeos.		
H5N8	Aviar, brotes europeos y asiáticos.		
H7N1	Aviar, europeo		
H7N2	Aviar, EU y Europa		
H7N3	Aviar, Canadá, Inglaterra, México.		
H7N4	Aviar, Australia. Un caso humano en China		
H7N7	Aviar, pero con alta capacidad para infectar a otros animales. Se considera ur riesgo pandémico grande. Brotes europeos y chinos.		
H7N9	Aviar, China. Cinco brotes en humanos, de 2013 a 2017: 1233 enfermos mortalidad de 40%.		
H9N2	Aviar, China. Algunos casos en humanos (2009)		
H10N7	Aviar, EU, Europa. Casos en humanos en Egipto (2004)		

20 han sido aisladas de casos clínicos o brotes en animales (Tabla 1). Sin embargo, como además de las variaciones de serotipo, hay muchas otras fuentes de diversidad en el comportamiento del virus, no basta con denominarlo "H1N1" o "H3N2", sino que hay que incorporar otros indicadores en la nomenclatura. Desafortunadamente, ésta sigue siendo algo obtusa: se ha coincidido en designarles con la siguiente secuencia alfanumérica:

tipo de virus/origen geográfico/número secuencial del aislamiento/año (subtipo)

Así, la denominación "A/Singapore/1/57 (H2N2)" indica que se trata de un virus de influenza A, aislado en Singapur; es el primer aislamiento del brote, que ocurrió en 1957, y se trata de un virus con serotipo 2 de hemaglutinina y 2 de neuraminidasa. Pero esa designación no siempre se respeta: el causante de la pandemia de 2009, es simplemente designado A(H1N1)pdm09, "pdm09" por Pandemic Disease Mexico 2009. Algunos aislamientos individuales conservan la notación formal, como el A/Mexico/InDRE4487/2009 (H1N1), que fue el primero secuenciado del brote.

Consideraciones finales

Se ha dado por denominar a nuestros tiempos como "Antropoceno", una nueva era geológica marcada por los cambios introducidos por el ser humano. La denominación no es en realidad justa, porque no es la especie, sino el modelo capitalista depredador el que ha causado esos cambios. El cambio climático, la resistencia bacteriana, y el creciente riesgo de pandemias virales, por poner unos ejemplos, no son consecuencia más que del desprecio de algunos por otra cosa que no sea la acumulación inmediata de riqueza. La destrucción del medio ambiente nos pone en contacto con patógenos hasta ahora desconocidos; el hacinamiento de animales comestibles facilita el

contagio y las súper infecciones; y el hacinamiento humano, en transportes colectivos, escuelas y centros de trabajo, potencia la dispersión de microorganismos nuevos y viejos. Los frutos del intelecto humano pueden, aun, contener parcialmente estos riesgos; por ejemplo, con vacunas y medicamentos, se puede disminuir el riesgo o el impacto de enfermedades infecciosas. Pero, con ese intelecto cada vez menos en medios académicos y cada vez más secuestrado por intereses económicos, sus frutos son en ocasiones desperdiciados, como ocurrió con los antibióticos; o en otras hechos inaccesibles para la gran mayoría de la población. Pero nos tragamos el cuento de Fukuyama de que esto era "el fin de la historia", sin darnos cuenta de que es, en efecto, el fin de nuestra historia.

Lectura adicional

Una muy reciente y completa revisión del ciclo de vida del virus de la influenza, en:

Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R (2018) Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol* 9:1581.



4. Reseña de la gran epidemia de influenza H1N1 en el año 2009. Una visión personal

Dr. José Luis Sandoval G.

"Todo lo que el hombre puede ganar al juego de la peste y de la vida es el conocimiento y el recuerdo" La peste, Albert Camus

El año 2009 fue el inicio de la gran pandemia del siglo XXI. Veníamos de una debacle económica de 2008, la desconfianza generada en el entorno político-social, además de que la violencia por la lucha contra el narco no permitía un escenario óptimo para el manejo de lo que sería la gran pandemia, que inicialmente se pensaba empezaría en Asia y posteriormente se extendería al resto del mundo.

El jueves 23 de abril, por la noche, el Secretario de Salud anunció en los medios que nos enfrentábamos a un nuevo virus y al día posterior no habría clases.

Personalmente fui llamado el viernes 24 de abril del 2009 por la dirección médica de mi lugar de trabajo, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER) que fue el epicentro hospitalario de atención de los pacientes con Influenza, solicitándome que me incorporara a las actividades asis-

tenciales en pabellón, terapia intensiva y urgencias, lo cual realicé en los siguientes meses.

Tenía tres años de trabajar en el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) dentro del INER, establecimiento dedicado al tratamiento especializado a la atención del paciente con VIH/SIDA; mi experiencia en esta entidad permitió que aunado a mi formación (Medicina Interna, Medicina Crítica, Neumología) pudiese enfrentar con más herramientas la presentación de este nuevo virus, al cual los medios lo representaban con un dejo apocalíptico.

Durante mi primera guardia (sábado 25 de abril del 2019) mandé un correo electrónico (*email*) a mis contactos, de lo que pensaba sobre la situación al día siguiente.

En el correo decía:

Hola a todos en el Cieni.

El día de hoy estoy de guardia en el pabellón 5 (habilitado para casos de influenza) al igual que ayer.

Se me pidió de favor por parte de la Dirección y Subdirección Médica el apoyar en el fin de semana.

Estamos manejando casos de Terapia Intensiva Respiratoria.

El pabellón 5 en este momento, al recibir la guardia, tiene 20 pacientes (14 hombres y 6 mujeres), 6 están en ventilación mecánica invasiva y 2 con ventilación mecánica no invasiva (mascarilla y ventilador, sin tubo) por el momento con estabilidad hemodinámica.

El departamento de Medicina Crítica (Terapia Intensiva y Terapia Intermedia) del Hospital tiene 4 casos posibles con intubación orotraqueal, pero estables.

En Urgencias hay un paciente posible también con intubación orotraqueal muy grave con patología de base (Obesidad, SAOS)

La OMS declara una emergencia de salud.

Ayer tuvimos una defunción en el pabellón de un paciente de 30 años con Sx de Down y Cardiopatía congénita, que desde hace 14 años fue abandonado por sus familiares y vivía en un albergue, aún nadie ha venido por su cuerpo, por lo que no he podido llenar el certificado de defunción.

Ha habido mucha inquietud durante la semana sobre esta nueva situación sin precedentes en el INER, la consulta está saturada, la gente tiene muchas dudas y algunos hasta pánico, hoy vino un sujeto a las 03:00 horas de la madrugada, que quería información sobre la influenza.

El equipo de salud del INER (enfermeras, residentes, técnicos de laboratorio, técnicos de rayos x, intendencia) han estado a la altura de las circunstancias da gusto trabajar con todos ellos.

A principios de abril en nuestro instituto empezaron las primeras manifestaciones de que algo diferente estaba pasando en la epidemiologia hospitalaria, un brote de influenza de los subtipos ya conocidos (H1N1, H3N2), sabemos que tradicionalmente hay imprecisiones en el censo y registro de casos a nivel local y nacional. Si a esto le agregamos que no había recurso de laboratorio para determinación de este virus, hasta hace unos meses obligaba a algunos que ya llevamos un tiempo en el hospital (en mi caso 7 años) y a nivel nacional (Dr. Pablo Kuri, Dr. Tapia, Dr. Valdespino) a dudar y hasta refutar la posibilidad de un brote nuevo y/o diferente a lo ya visto en años anteriores; todo esto se lo hice saber en su momento al Dr. Quiñones, a Gustavo, a Daniela y al Dr. Romo; todos ellos escucharon con atención mi argumentación.

Al momento en que el Secretario de Salud anunció que se suspenden las clases, se intensificó mi desacuerdo porque ni siquiera en la aparición de SARS en Toronto, en 2003, se hizo una maniobra similar (lo corroboré con gente que estuvo en dicho brote en la ciudad canadiense en aquella época, y en la red de internet sólo hay el caso de una escuela que se puso en cuarentena debido a un posible caso en su momento).

Doce horas después de esta medida se avisa en los medios de información que en Canadá se determinaron 16 muestras de México con un virus de influenza porcina, sin precedentes, al menos en nuestro país.

Anteriormente Gustavo ya había mandado documentación de un brote en EUA (2 casos en California, en niños), siendo posteriormente 7 casos (5 en california y 2 en Texas); ninguno falleció.

El doctor canadiense que hizo la determinación, comentó en una conferencia de prensa que las positividades de las 16 muestras son de un total de 50 enviadas por el gobierno mexicano (esto nos habla que por el reporte de casos de muerte que se anunciaba no mayor a 30 en ese momento, varias de esas muestras eran aun de pacientes vivos), por lo que podemos concluir que, al igual que el VIH, no es sinónimo de muerte: influenza porcina no es sinónimo de muerte.

Pero sí hay que tomar medidas.

Ya no se está haciendo serotipificación de los nuevos casos, por lo que el diagnóstico será epidemiológico; no es de extrañar que en la semana entrante se incremente exponencialmente el número de afectados, pero no necesariamente el porcentaje de defunciones.

La evidencia es lo que determina la acción científica y en combinación con la experiencia clínica la atención con los pacientes.

Es muy difícil asustar a un intensivista, ya que la muerte, enfermedad crónica y el estado de gravedad, es mi acción diaria. Daniela, inclusive, ya me había hecho esa aclaración de la posibilidad de sesgo en mi razonamiento.

Actualmente la evidencia científica derrumba totalmente mis expresiones que, válidas en su momento, ya no pueden ser vigentes, aunque aún hay cierta paranoia de algunas personas (es maniobra

política, va subir el dólar, las elecciones etc.) Las acciones tomadas son las correctas, pero es más sano prevenir que tratar, máxime que no hay estructura para atender a todos los posibles casos que se infectaran en la improbabilidad de una pandemia.

La mejor arma contra este problema es, como se ha hecho con VIH, la información, seguir guías, normar procedimientos, y la acción en conjunto, como se ha hecho y propuesto en el INER hasta el momento actual.

No se están realizando necropsias para las defunciones, la doctora Peña (patóloga del hospital) realiza biopsia pulmonar en cama del paciente a la hora de la defunción, ya que tiene interés en esta situación, y en conjunto con la UNAM va a estudiar los casos con microscopia electrónica.

Volviendo a la guardia, acaban de llegar dos residentes de Neumología, ya que el día de ayer no hubo porque estaban concentrados todos en Urgencias, por lo que creo tendré un domingo con menores contratiempos.

Como dijo Karla, tendremos en el futuro oportunidad de revalorar la situación presente. La situación es atípica, no se ha salido de control y vamos en el camino correcto.

Les mando un saludo Buen día. Domingo 26 abril del 2009 DF

Posteriormente mi instituto cobró gran relevancia internacional, fuimos visitados por todas las agencias internacionales, National Geographic hizo un video, aparecimos en todos los diarios, inicialmente con crítica por el hermetismo que el hospital tuvo por compartir información, pero posteriormente, a la semana, todos los diarios y revistas de circulación nacional admiraban y alababan

nuestro esfuerzo; los siguientes meses fueron muy intensos, salimos adelante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció nuestro esfuerzo, se hicieron guías de atención a nivel nacional e internacional, se estrecharon lazos con diferentes hospitales en diferentes latitudes.

Personalmente se me pidió apoyo para asesoría clínica a la República de Argentina por parte de la OMS/OPS, ya que en julio de ese año empezaba con el mismo problema que nosotros. La experiencia fue grandiosa y la recepción formidable; estuve por dos semanas coordinando y dando platicas por Buenos Aires y Provincia.

Posteriormente el instituto asesoró a los estados de Chiapas y Chihuahua, además de otros países como Chile, Colombia, Panamá y Costa Rica, y se han presentado decenas de artículos de alto impacto científico y cientos de conferencias nacionales e internacionales sobre lo ocurrido y lo aprendido.

Desde hace diez años hemos tenido en la época invernal (octubre a febrero) la presencia de casos con este virus, con un repunte epidemiológico cada dos años; hemos ganado experiencia, preparación, temple y actitud para salir avante cada año, y sabemos que en el futuro un nuevo virus o la mutación de alguno de los respiratorios presentes nos obligará a empezar con estrategias de atención, pero no partiremos de cero, ya que lo logrado en esta década se queda y se comparte.

En el presente año, 2019, no se ha dado la importancia debida a este acontecimiento en los diferentes ámbitos académico-sociales, y es de extrañar que ni la Sociedad Mexicana de Neumología y Tórax, la Asociación Latinoamérica de Tórax, la Asociación Torácica de Norteamérica, así como la Sociedad Europea de Respiración, hayan programado simposios conmemorativos, a excepción de mi instituto, quien enfocó y programa sus jornadas médico-quirúrgicas anuales a este tópico.





Personal del INER atendiendo a paciente crítico por Influenza en abril del 2019 http://documentaliner.blogspot.com/2010/03/atencionmedica.html

https://www.jornada.com.mx/2009/06/12/sociedad/044n1soc

Por todo lo anterior, aprecio y estimo la iniciativa de este libro.

Referencias

- 1. El día en que una pandemia de influenza AH1N1 alertó al mundo. https://expansion.mx/salud/2014/04/29/el-dia-en-que-una-pandemia-de-influenzaah1n1-alerto-al-mundo
- 2. Resumen de la temporada de influenza 2009-2010. https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pastseasons/0910season.htm





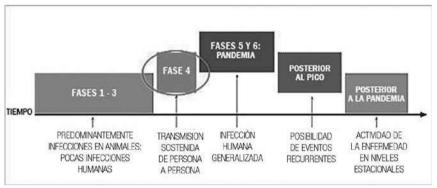
5. Decisiones y acciones de la Organización Mundial de la Salud

Dr. José Luis Sandoval G.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un documento de orientación sobre la preparación contra una pandemia de influenza en 1999, y una revisión del mismo en 2005. Desde 2005 se ha progresado en muchos aspectos en materia de planificación, la preparación y la respuesta. Por ejemplo, las reservas de los medicamentos antivirales fueron una realidad y la OMS ha formulado directrices destinadas a detener o retrasar la pandemia de influenza en su aparición inicial. Ahora existe una mayor comprensión de las pandemias anteriores, se fortaleció la comunicación de brotes, se conocen mejor los mecanismos de diseminación y los métodos de contención de la enfermedad, y se han diseñado técnicas cada vez más complejas de modelos de simulación estadística sobre los diversos aspectos de la influenza. Asimismo, se adquirió una extensa experiencia práctica durante la respuesta a los brotes de infección por el virus de la influenza aviar A (H5N1) de alta patogenicidad en las aves de corral y los seres humanos, con la puesta en práctica de ejercicios de preparación y de respuesta en muchos países. Se aceptó plenamente que la preparación contra una pandemia requiere la participación no sólo del sector salud, sino de toda la sociedad. En el año 2007 entró en vigor el Reglamento Sanitario internacional (2005) que provee un marco de acción a la comunidad internacional para responder a los eventos de salud pública de importancia internacional.

La preparación y la respuesta ética contra la pandemia de influenza, como todo evento o emergencia de salud pública de importancia internacional, requieren tomar ciertas decisiones que exigen un equilibrio entre los intereses individuales y los de la comunidad, los cuales pueden potencialmente encontrarse en conflicto. Las autoridades pueden apelar a los principios éticos, como herramientas para evaluar y equilibrar los intereses y valores que compiten entre sí. Un enfoque ético no ofrece un conjunto recomendado de políticas, pero en cambio aplica principios como la equidad, la utilidad y la eficiencia, la libertad, la reciprocidad y la solidaridad a la luz del contexto y los valores culturales locales. Si bien la aplicación de estos principios en ocasiones da lugar a demandas que compiten entre sí, las autoridades pueden usarlos como marco de evaluación y ponderación de una serie de intereses, que facilite la consideración de las preocupaciones generales (como la protección de los derechos humanos y las necesidades particulares de los grupos vulnerables y minoritarios) en la planificación y la respuesta contra la influenza pandémica. Toda medida que limite los derechos individuales y las libertades civiles debe ser necesaria, razonable, proporcional, equitativa, sin discriminación ni en contravención de las leyes nacionales e internacionales.

La OMS ha formulado varias consideraciones éticas detalladas sobre el establecimiento de prioridades, las medidas de control de las enfermedades, las funciones y obligaciones de los trabajadores de salud y una respuesta multisectorial contra una pandemia de influenza.



Cuadro 1. Fases de la influenza pandémica

 $https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content\&view=article\&id=1286:2009-emergency-operations-center-update-on-influenza-ah1n1-apr-28\&Itemid=40327\&lang=es$

Integración de la preparación y la respuesta contra una pandemia en la preparación general para situaciones de emergencia

Las medidas de preparación contra una pandemia tienen lugar en un contexto de prioridades nacionales e internacionales, actividades que compiten entre sí y recursos limitados. Dadas las incertidumbres fundamentales sobre el momento de aparición de la próxima pandemia de influenza, las disposiciones que procuren una sostenibilidad a largo plazo de los preparativos contra la pandemia son decisivas y deben incluir:

- La integración de la preparación pandémica en los planes, marcos conceptuales y actividades nacionales para situaciones de emergencia;
- La aplicación de las medidas de preparación pandémica con el objeto de fortalecer las capacidades básicas y de emergencia sanitarias (tales como el sistema de atención primaria de salud,

la vigilancia de las enfermedades respiratorias y las capacidades de diagnóstico de laboratorio).

- El uso de las medidas de preparación a fin de establecer activamente canales de comunicación entre los sectores y las comunidades.
- La formulación o la modificación de planes para la continuidad de las operaciones, que se adapten específicamente a la influenza pandémica.
- La reevaluación y actualización periódicas de los planes vigentes en función de los nuevos acontecimientos y la información adquirida durante las simulaciones.

Con la aplicación de estos y otros enfoques, los gobiernos, los organismos de salud pública y otros interesados cuentan con una oportunidad de fortalecer los preparativos contra la próxima pandemia de influenza y al mismo tiempo de fomentar su capacidad de responder a una diversidad de situaciones de emergencia local, nacional e internacional.

La OMS colabora con los Estados miembros en una serie de actividades que incluyen:

- La coordinación de la respuesta internacional de salud pública en conformidad con el RSI (2005).
- La designación de la fase pandémica mundial vigente.
- La selección de la cepa de la vacuna antipandémica y la recomendación sobre el momento oportuno de comenzar la producción de la vacuna antipandémica.
- Asistencia en las operaciones nacionales de contención rápida.
- La evaluación de la gravedad de la pandemia.
- La recopilación a escala mundial de la información clave de tipo epidemiológico, virológico y clínico acerca del virus pan-

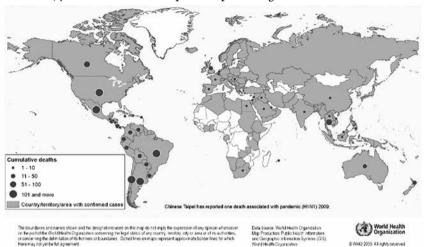


Figura 1: Pandemia (H1N1) 2009. Países, territorios y áreas con casos confirmados de laboratorio, y número de muertes reportadas por la Organización Mundial de la Salud.

https://es.wikipedia.org/wiki/Pandemia de gripe A (H1N1) de 2009-2010

démico, con el objeto de ayudar a las autoridades nacionales a determinar su respuesta óptima.

La provisión de orientación y asistencia técnica.

Las fases de la pandemia de la OMS

Las fases son de aplicación mundial, y proporcionan un marco de ayuda a los países en la planificación de los preparativos, así como en la respuesta contra una pandemia. Se conserva una estructura de seis fases con el fin de facilitar la incorporación de las nuevas recomendaciones en los planes nacionales existentes, sin embargo se han redefinido las fases pandémicas (Cuadro 1).

Con el objeto de facilitar la planificación a escala nacional y mundial, se han agrupado las fases 1 a 3 y las fases 5 y 6, por cuanto comprenden puntos comunes de acción. Además, se ha dividido el

tiempo después de la primera ola pandémica en un período posterior al punto máximo, y un período post-pandémico. La OMS analizará cuidadosamente toda la información existente, cuando declare un cambio de fase mundial, con el fin de verificar que se han cumplido los criterios de una nueva fase.

Medidas recomendadas antes, durante y después de una pandemia

Las medidas recomendadas, que deben llevar a cabo la OMS y las autoridades nacionales, se presentan agrupadas en fases 1 a 3, fase 4, fases 5 y 6, período posterior al punto máximo y período post-pandémico. Estas medidas organizan en cinco componentes básicos los preparativos y la respuesta:

- 1. La planificación y la coordinación.
- 2. La vigilancia y la evaluación de la situación.
- 3. La reducción de la diseminación de la enfermedad.
- 4. La continuidad de la atención de la salud.
- 5. Las comunicaciones. Las medidas adoptadas durante las fases 1 a 3 están encaminadas a fortalecer las capacidades de preparación y respuesta contra una pandemia a nivel mundial, regional, nacional y sub nacional.

El fin último de las medidas tomadas durante la fase 4 es la contención del nuevo virus dentro de una zona limitada o el retraso de su diseminación.

En el caso particular de la pandemia de 2009 la directora general de la OMS, la Dra. Margaret Chan, a quien tocó coordinar las medidas del SARS en 2005, tenía la sensibilidad y experiencia para detectar una epidemia de origen respiratorio viral y alertar en



Dra. Margaret Chan. Directora General de la OMS (2006-207) https://www.who.int/dg/chan/es/

caso de necesidad, como sucedió, a la comunidad internacional, además de implementar la logística de comunicación y distribución de recursos intelectuales para afrontar con el temple necesario esta presentación atípica.

La OMS, a través de la OPS, coordinó la estadística y los recursos en el Continente Americano, en una primera instancia, lo que sirvió de experiencia para el resto del mundo.

Esta organización reconoció en su momento el gran trabajo de México para detectar y comunicar a tiempo la aparición de este problema, lo que permitió que las diferentes zonas geográficas se prepararan para poder manejar en su población la aparición de este virus.

Referencias

- 1. Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza. Documento de Orientación de la OMS. https://www.who.int/csr/swine flu/Preparacion Pand ESP.pdf
- 2. ¿Qué es el virus gripal A (H1N1) 2009 pandémico? https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently asked questions/about disease/es/



6. Decisiones y acciones de la Secretaría de Salud de México

Dr. José Luis Sandoval G.

La epidemia de influenza AH1N1 2009 fue detectada en México a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIN-AVE). El SINAVE, en el que participan todas las instituciones del sector salud, tiene como objetivo la vigilancia epidemiológica de enfermedades de interés en salud pública. Tres de sus componentes fueron relevantes para la alerta ante el nuevo virus. En primer lugar, la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) detectó desde comienzos de ese año un incremento en el número de muestras negativas a influenza estacional, así como de las muestras positivas a influenza tipo A no subtipificables, muchas de las cuales resultaron posteriormente corresponder al nuevo virus pandémico. El segundo componente, la notificación semanal de casos nuevos de enfermedades, mostró desde el mes de marzo un incremento en las infecciones respiratorias agudas, por encima de lo observado en los últimos años. En tercer lugar, el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SIVEFLU) recibió desde los primeros meses del año notificación de un número de brotes de enfermedad respiratoria superior al de años previos. La señal de alarma final provino del reporte espontáneo de clínicos en hospitales de concentración de San Luis Potosí, Oaxaca y Distrito Federal, que

observaron conglomerados de casos de neumonía severa y de rápida evolución en pacientes relativamente jóvenes.

A partir de estas señales de alerta, durante el mes de abril de 2009 el SINAVE desarrolló una serie de estrategias para monitorear la epidemia. En primer lugar, se estimuló el reporte de casos de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) e Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG), mediante el desarrollo de un sistema para la notificación en línea. Paralelamente, se revisaron los procedimientos del SISVEFLU, incluyendo la definición de un número limitado de unidades de salud centinela, las Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI).

Las funciones y las responsabilidades en la preparación y la respuesta

La estrategia "de toda la sociedad" de preparación contra una pandemia de influenza hace hincapié en la importancia de las funciones de todos los sectores de la sociedad. El gobierno nacional es el líder natural de la comunicación y de las iniciativas globales de coordinación. Los gobiernos centrales deben trabajar con el objeto de implantar la legislación, las políticas y los recursos necesarios para la preparación, la creación de capacidad de acción y las campañas de respuesta anticipada contra una pandemia en todos los sectores. El sector de la salud (incluida la salud pública y los servicios de atención de salud) suministra la información esencial de carácter epidemiológico, clínico y virológico, que a su vez fundamenta las medidas de limitación de la propagación del virus pandémico y de la morbilidad y la mortalidad que este provoca.

Desde el mes de marzo, el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (Cenavece) comenzó a reunir datos que le llamaban la atención, porque no correspondían con



 $https://mexicocooks.typepad.com/mexico_cooks/2009/05/influenza-porcinas wineflu-in-mexicowe-interrupt-our-regularly-scheduled-programming.html$

los comportamientos habituales de la influenza estacional invernal. Mientras que en temporadas anteriores el pico de casos se había presentado en diciembre, en 2009 esos picos correspondían al mes de marzo. En Ixtacuixtla, Tlaxcala, el 5 de marzo se encontraron 41 casos de probable influenza, de los cuales fueron confirmados 12 (11 con influenza A y uno con influenza B). El 9 de marzo, en Huamantla, Tlaxcala, hubo 30 casos probables, de los cuales siete resultaron positivos. Un día después, en Pañhe, Hidalgo, se presentaron tres casos probables, de los cuales dos resultaron positivos. El 12 de marzo, en La Gloria, Veracruz, se detectaron 616 casos. En la segunda quincena de marzo, en Hidalgo, se dieron 19 casos, de los cuales fueron confirmados cuatro. Allí se comprobaron dos casos de influenza A. El 1° de abril, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se contaban 25 casos, seis eran de influenza,

entre los cuales dos eran de influenza A. Hubo seis fallecimientos. El 2 de abril, en Mexicali, se dio otro fallecimiento. El 13 de abril, en Oaxaca, una mujer de 39 años murió de neumonía de probable origen viral. El 14 de abril se sospechaba de 14 casos, de los cuales cuatro fallecieron en la capital del estado de San Luis Potosí.

Otro dato que llamaba la atención era que los pacientes más afectados correspondían a edades entre 25 y 44 años. Como se habían recibido informes de la presencia de casos de síndrome de dificultad respiratoria por neumonía en hospitales de cuatro ciudades del país, el Cenavece elaboró un documento de lineamientos para vigilar casos probables de influenza e implementó un nuevo formato en línea para la notificación rápida de dichos casos.

En este centro se planteaba que las cepas que se estaban identificando como endémicas no permitían definir si se trataba de la continuación de la influenza estacional del invierno, que ya había terminado, o si eran cepas adelantadas del invierno 2009–2010. Por los resultados de laboratorio, se sabía que el virus circulante no era de la cepa aviar. Se temía que fuera una cepa más virulenta, pero todavía no había evidencias. Se elaboró un nuevo documento para guiar la intensificación de la vigilancia, tanto de casos como de defunciones.

Fueron enviadas muestras a laboratorios de Canadá y Estados Unidos, donde se comprobó que se trataba de un nuevo virus, al que se llamó influenza porcina. El 24 de abril se publicó un decreto presidencial para encarar la epidemia. La Secretaría de Salud debía asilar a las personas que pudieran padecer la enfermedad y limitar sus actividades cuando así se ameritara por razones epidemiológicas. Habría que inspeccionar a pasajeros que pudieran ser portadores de gérmenes. Se podían ordenar medidas a fin de evitar congregaciones de personas, incluyendo locales o centros de espectáculo. Con la emergencia epidemiológica se suspendieron las clases en todo el

país (durante dos semanas en todos los estados y una semana más en seis estados) y las actividades laborales en las oficinas públicas, se prohibieron actividades masivas y se restringieron algunas actividades económicas. Los ciudadanos exigían información suficiente y transparente, pero las respuestas gubernamentales en este campo fueron deficientes. La información sobre el número de casos infectados y de muertos se centralizó. No obstante, se utilizaron todos los medios de comunicación disponibles para difundir las orientaciones sanitarias preventivas.

Las medidas de precaución, tanto para el personal de salud como para la población en general, entre las cuales destacan el lavado de manos con agua, jabón y alcohol—gel, el aislamiento de los pacientes con síntomas de vías respiratorias, el uso de barreras de protección como guantes, cubrebocas, etc., así como evitar cualquier tipo de contacto físico como saludos, abrazos, besos, etcétera. En lo que se refiere al tratamiento, ya se recomendaba la terapia antiviral con

Suspensión de actividades 450 educativas (DF y Estado de México) 400 Suspensión de actividades no esenciales 350 300 Regreso a clases de Alerta educación básica 250 epidemiológica 200 150 100 50 06/05/09 20/05/09 10/06/09 22/04/09 29/04/09 13/05/09 27/05/08 03/05/09

FIGURA 1. Distribución de casos confirmados de influenza A (H1N1) según la fecha de inicio de síntomas, México, 11 de marzo al 16 de julio del 2009

Fuente: modificado de la Secretaría de Salud. Situación actual de la epidemia. Disponible en http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual epidemia 190509.pdf DF: Distrito Federal

oseltamivir para todo caso probable o confirmado de influenza, a pesar de que todavía no se sospechaba que era una cepa nueva y que el tratamiento por excelencia para la influenza estacional no es este medicamento.

A finales del mes de abril se emitieron nuevos lineamientos por parte de la Secretaría de Salud, en los que ya se consideraban acciones para contener la transmisión de la influenza A (H1N1) de origen porcino. El principal cambio notable en este documento fue la aparición del flujograma para el manejo inicial del paciente ambulatorio en primer nivel de atención. En este flujograma se plantearon por primera vez los criterios para considerar a un paciente como altamente sospechoso: presentar fiebre de 38°C o mayor, tos, cefalea y rinorrea de 48 horas de evolución o menos. Ya se hablaba de un periodo, así como de un criterio claro respecto a la hipertermia. Ante la presencia de estos criterios, se indicaba la realización de la prueba rápida para detección de influenza, así como el envío de muestras al laboratorio del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE). Esto es importante ya que a pesar de que el diagnóstico, desde entonces y hasta la fecha, ha sido primordialmente clínico, y la prueba rápida, más una herramienta de juicio que confirmatoria, fue la primera vez que se hizo referencia a la utilización de la misma.

Conviene resaltar el manejo de las personas que estuvieron o estaban en contacto con personas con influenza indicado en este documento. A toda persona que estuvo en contacto, en un lapso de ocho días previos al inicio de los síntomas de un paciente con prueba rápida positiva para influenza tipo A, así como de casos confirmados por el INDRE, se le debía iniciar un tratamiento antiviral, sin importar si presentaba sintomatología o no. Esta orden implicó un gran problema en muchas de las unidades de primer y segundo nivel, ya que el seguimiento de los contactos no se centró



Figura 3. Gráfico de la Secretaría de Salud para prevención de la Influenza A H1N1

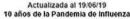
en el ámbito intradomiciliario, sino que también se buscó a todos los contactos extradomiciliarios, y se les inició tratamiento a todos, prescribiendo y otorgando el antiviral en grandes cantidades a pacientes que tal vez no lo requerían, ya que la mayoría de ellos se encontraban asintomáticos.

De igual forma, aparecieron las recomendaciones para el tratamiento preventivo del personal de salud. Se indicaba que todo personal en contacto directo con pacientes con influenza debía iniciar tratamiento con oseltamivir o zanamivir, según la disponibilidad del insumo. Sin embargo, no se especificaba si se trataba de pacientes confirmados por el INDRE o simplemente diagnosticados por medio de la prueba rápida. Nuevamente se presentó una ambigüedad en las definiciones que conllevó una confusión sobre el uso de este recurso. El resto de las recomendaciones, así como lineamientos e indicaciones, tanto para el personal de salud como para la población en general, se mantuvo sin cambios significativos.

Ante una contingencia, una de las herramientas más importantes para el personal de salud son los lineamientos, bajo los cuales se guían y orientan para establecer y definir los procesos de atención adecuados para la población. Sin embargo, el continuo cambio de éstos representó una tensión y una confusión adicional para el personal de salud. Esto no quiere decir que los lineamientos debieran ser rígidos; al contrario, su dinamismo es fundamental en una situación de crisis como a la que hago referencia.

El 4 de mayo de 2009 salió un nuevo documento que ya hablaba de la influenza A (H1N1) (antes influenza de origen porcino). En él apareció la definición operacional de probable caso de influenza, en la que se mencionaba fiebre, tos y cefalea, más mialgias, artralgias o rinorrea, misma que ha permanecido hasta la fecha. En esos días, la situación a nivel nacional era muy crítica, por lo que en el flujograma que aparecía en este documento ya no se hacía referencia a





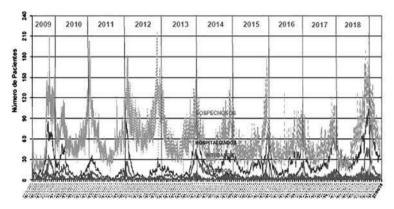


Figura 4. Gráfico de seguimientode casos y condición de los mismos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

la prueba rápida como herramienta, sino que se hacía énfasis en un diagnóstico clínico para una rápida clasificación e inicio inmediato del tratamiento con antivirales, previa valoración de la capacidad respiratoria, para decidir si el paciente debía ser hospitalizado o resguardado en un aislamiento domiciliario estricto por siete días.

Esta medida podrá haber disminuido estadísticamente la cantidad de casos reportados, sin embargo, fue necesaria, ya que el volumen de pacientes que se manejaba en las unidades de salud requería un pronto diagnóstico y tratamiento, tanto para evitar complicaciones en los pacientes como para impedir que éstos estuviesen más tiempo en contacto con otros enfermos que probablemente no tuviesen influenza.

En el mismo documento apareció un cambio importante respecto al esquema de quimioprofilaxis en trabajadores de la salud. Se

estableció que aquellos trabajadores que presentaran sintomatología respiratoria no grave secundaria, tras tener contacto con un paciente con sospecha de influenza (intrahospitalario o domiciliario), debían recibir el tratamiento y reposar en su domicilio durante siete días. Esto fue fundamental. Así se aclaró que no todo trabajador debía recibir tratamiento y, también, parte del personal de salud comprendió que no se encontraba en riesgo grave, a menos que presentase algún síntoma, lo cual calmó el temor y, hasta cierto punto, la paranoia entre los miembros del personal de salud de diversas unidades de atención.

Respecto al seguimiento de los contactos de pacientes con influenza A (H1N1), se estableció que los familiares o contactos de alto riesgo debían ser vigilados estrechamente para iniciar un tratamiento temprano en caso necesario, mas no de inmediato. Y por primera vez, se le advirtió a la población evitar el uso de ácido acetilsalicílico para niños o adolescentes que tuvieran influenza, ya que esto podría causar una enfermedad grave llamada Síndrome de Reye.

Poco a poco se organizaron los servicios y, a pesar del aumento de la demanda en la consulta tanto de urgencias como de medicina general, ya se tenía una guía más clara para el manejo de esta contingencia.

Las medidas de aislamiento social (suspensión de labores, escuela, centros de recreación, actividades deportivas, etc.), que al principio fueron criticadas, nos demostraron su efectividad con el tiempo, ya que una ciudad tan grande como lo ha sido en su momento el Distrito Federal y las áreas conurbadas con más de 20 millones de habitantes, el transporte público como el Metro que lo utilizan más de 5 millones y la no posibilidad de mantener en las horas pico una distancia suficiente para evitar el contagio, hubieran sobrellenado las áreas hospitalarias.

Entre las lecciones aprendidas en la epidemia se encuentra la importancia de contar con un sistema de vigilancia epidemiológica que permita detectar rápidamente eventos con potencial de la salud de la población. En el caso de la influenza, la existencia de un sistema previamente desarrollado permitió montar en poco tiempo un operativo de vigilancia epidemiológica bien sistematizado y eficaz, y contar con información confiable para la toma de decisiones.

En los años subsecuentes la presentación invernal de este virus ha sido manejado por el sector salud exitosamente, el futuro siempre nos abrirá nuevas posibilidades de agentes virales respiratorios de forma epidémica, lo cual el conocimiento acumulado nos permitirá salir avante una vez más.

Referencias

- Carlos Alonso Reynoso. La influenza A (H1N1) y las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias. Desacatos N° 32 México ene/abr 2010
- 2. Hernández A, Ferreira E, Castillejos Manuel. Vigilancia epidemiológica, capítulo 26. Influenza por el nuevo virus A H1N1. Ed. Graphimedic.





7. Lineamientos para la prevención y atención de infecciones por virus de la influenza

Dr. José Humberto Medina C., Dr. José Luis Arredondo G.

De manera tradicional se cree que las formas de contagio de los virus de la influenza se diseminan entre las personas principalmente en las micro gotas de saliva. El contagio a través de gotas de flugge exige que exista un contacto cercano entre el agente transmisor y la persona infectada porque las gotas generalmente viajan sólo una corta distancia (aproximadamente 1.8 m o menos) por el aire. Se puede producir el contagio de la influenza por contacto indirecto a través de las manos, desde las superficies u objetos contaminados con el virus hasta las mucosas de la cara, sin embargo la información relativa de los diferentes modos de contagio de influenza no es clara, se cree que el contagio a través del aire en distancias más largas, como de la habitación de un paciente a otra, no sucede. Todas las secreciones respiratorias y los líquidos corporales, incluso las heces diarreicas, de los pacientes con influenza pueden considerarse potencialmente contagiosas; sin embargo, el riesgo puede variar según la cepa y es poco común la detección del virus de influenza en la sangre o las heces de pacientes infectados con influenza.¹

Prevención de la influenza en la escuela

Infórmese en la escuela de su hijo o hija acerca de los planes que tiene, el programa de cuidado, infantil o en la universidad, en caso de que se detecte un brote de influenza u otra enfermedad, y si dichas instituciones proporcionan las vacunas contra la influenza.

Asegúrese de que la escuela de su hijo o hija limpien habitualmente los objetos y superficies que se tocan con frecuencia, y que tengan un adecuado suministro de pañuelos, jabón, toallas de papel, desinfectantes para manos a base de alcohol y toallitas desechables. Pregunte cómo se separa a los estudiantes y miembros del personal enfermos de los demás, y quién se ocupará de sus cuidados hasta que puedan regresar a su casa.²

Objetivos específicos de prevención:

- Monitorear el comportamiento epidemiológico de la influenza en el país para orientar las medidas de prevención y control.
- Identificar con oportunidad los tipos y subtipos de virus de influenza circulantes.
- Identificar grupos y áreas de riesgo.
- Garantizar el análisis de la información epidemiológica que permita la identificación de riesgos y emitir las recomendaciones correspondientes para el establecimiento de las medidas de prevención y control.
- Promover la difusión y uso de la información epidemiológica para la toma de decisiones.
- Conformar grupos multidisciplinarios y multisectoriales que permitan evaluar en forma permanente las medidas de control de la influenza.³



Para lograr una adecuada prevención y atención de infecciones por virus de la Influenza se tiene que tomar en cuenta cuatro elementos fundamentales como son: administración de la vacuna contra la influenza, la implementación de un protocolo para la higiene respiratoria, establecer normas para el desempeño apropiado de el personal al cuidado de la salud (PCS) y la implementación de medidas de control de ingeniería ambiental de la infección.

La vacunación anual es la medida más importante para prevenir la infección de influenza estacional ya que el alcanzar un alto índice de vacunación es una acción importante en la prevención del contagio del PCS a los pacientes y de los pacientes al PCS. Según las actuales guías, salvo que este contraindicado, se debe vacuna a todas las personas mayores de 6 meses, incluyendo el personal de cuidados de salud, los pacientes y residentes de centros de cuidados a largo plazo.

Se pueden usar diversas políticas y prácticas administrativas para minimizar las exposiciones a la influenza antes de la visita



hospitalaria, en el momento de llegar y durante la visita a un ámbito de cuidados de la salud. Las medidas incluyen el examen médico, el control de pacientes sintomáticos y la implementación del protocolo para la higiene respiratoria, y el manejo de la tos. El protocolo para la higiene respiratoria y el manejo de la tos es una medida diseñada para minimizar las posibles exposiciones de todos los microbios patógenos respiratorios, incluso el virus de la influenza, en ámbitos de cuidados de la salud, y debe ser cumplida por todos: pacientes, visitas y el PCS, al ingreso y durante la estadía en los ámbitos de cuidados de salud.¹

Durante el traslado de un caso sospechoso, probable o confirmado de infección por el nuevo virus de influenza A (H1N1), se debe:

- 1. Colocar mascarilla quirúrgica rígida al enfermo.
- 2. El personal debe utilizar mascarilla quirúrgica rígida y guantes desechables (no estériles) durante el traslado del paciente.
- 3. El personal debe realizar lavado minucioso de manos con jabón y agua o desinfección con alcohol gel, antes de colocarse la mascarilla y los guantes, y también cuando sean retirados.⁴

Al programar una cita se debe informar al paciente y a las personas que lo acompañan que, al momento de llegar, comuniquen al PCS si tienen síntomas de cualquier infección respiratoria tomando las medidas de prevención apropiadas.

En los pacientes con influenza confirmada o presunta, y al ingresar y durante la visita a un ámbito de cuidados de salud, se deben tomar medidas para garantizar que todas las personas con síntomas de una infección respiratoria cumplan con el protocolo de higiene: higiene de las manos, manejo de la tos y los procedimientos de control durante toda la visita.

Es conveniente colocar alertas visuales en la entrada y lugares estratégicos, para informar a los pacientes y al PCS sobre el protocolo de higiene respiratoria y de las manos, especialmente cuando el virus de la influenza circula en la comunidad, así como proporcionar suministros para que todos los pacientes se laven las manos en cuanto lleguen al establecimiento y mientras dure la visita al ámbito de cuidados de salud, brindando espacio adecuado y recomendando a las personas con síntomas de infección respiratoria que se sienten lejos de otras personas.

Durante los periodos de mayor actividad de influenza en la comunidad, los centros deberán instalar áreas de control que faciliten un examen médico rápido a los pacientes con síntomas de influenza y que los separen de otros pacientes.

Se debe instruir al PCS con sintomatología propia del padecimiento de no presentarse a trabajar o, de encontrarse en el trabajo, deberá dejar de atender a sus pacientes. Si los síntomas como la tos y el estornudo están presentes, el PCS deberá usar una mascarilla durante la atención del paciente y estará excluido del trabajo hasta al menos 24 horas después de la desaparición de la fiebre.

El PCS debe lavarse las manos con frecuencia, antes y después del contacto con cada paciente, el contacto con materiales posi-



blemente infecciosos, y antes de colocarse o quitarse el equipo de protección personal, incluso los guantes. La higiene de manos en ámbitos de cuidados de salud se puede realizar con agua y jabón o gel desinfectante para manos a base de alcohol.

Está indicado el uso de guantes para cualquier contacto con material potencialmente contagioso, quitarse los guantes después de usarlos, y luego lavarse las manos, e insistir en no usar el mismo par de guantes para el cuidado de más de un paciente, así como usar batas para la atención del paciente cuando se tenga contacto con sangre, líquidos corporales, secreciones o excrementos y no usar la misma bata para atender a más de un paciente.

Es más probable que algunos procedimientos realizados en pacientes con contagio de influenza presunta o confirmada generen mayores concentraciones de aerosoles respiratorios infecciosos que la tos y el estornudo; estos procedimientos posiblemente coloquen al PCS en un mayor riesgo de exposición a la influenza, y aunque existen muy pocos datos disponibles sobre el contagio de la influenza relacionados con estos aerosoles, muchas autoridades recomiendan

utilizar precauciones adicionales cuando se llevan a cabo dichos procedimientos. Estos incluyen procedimientos que normalmente se planifican con anticipación, como la broncoscopía, inducción de esputo, intubación, extubación electiva y las autopsias; algunos procedimientos que ocurren a menudo en situaciones de emergencia e imprevistos y que pueden salvar vidas, como la resucitación cardiopulmonar, la entubación emergente y la succión abierta de las vías respiratorias, en los cuales se tendrán precauciones adicionales adecuadas.

En relación con el manejo de la ropa de lavandería, utensilios y desechos médicos, no existen datos que indiquen que estos elementos estén asociados al contagio del virus de la influenza cuando se manejan en forma adecuada. La ropa y los utensilios deben primero limpiarse y luego desinfectarse correctamente. Algunos desechos patógenos se pueden designar como regulados o biopeligrosos, y requieren de un manejo especial y de métodos de desechos aprobados por las autoridades estatales.

Hay que considerar las instalaciones hospitalarias para reducir o eliminar las exposiciones al proteger al PCS y a otros pacientes de las personas infectadas, mediante instalaciones de barreras físicas como las divisiones en las áreas de control o cortinas colocadas entre pacientes en áreas compartidas. Los controles de ingeniería también pueden ser importantes para reducir las exposiciones relacionadas a procedimientos específicos como utilizar sistemas de succión cerrados para la succión de las vías respiratorias de pacientes entubados.

El PCS con riesgo más alto de sufrir complicaciones por influenza incluye a las embarazadas y las mujeres dentro de dos semanas de posparto, personas de 65 años en adelante, y las pacientes con enfermedades crónicas como el asma, enfermedad cardiaca, diabetes, y enfermedades que comprometen el sistema inmunitario, otras afecciones crónicas y obesidad mórbida. La vacunación y el

tratamiento temprano con medicamentos antivirales son muy importantes para el PCS con alto riesgo de contraer influenza porque éstos pueden disminuir el riesgo de hospitalización y muerte.¹

Debemos estar atentos y preparados, pues "el costo de un gran brote de gripe será mucho mayor que el precio de la prevención", y la próxima pandemia de gripe "es cuestión de cuándo, no de si se producirá", y posiblemente ella pueda ser por un virus aviar. Ante esto sólo queda tener en mente las recomendaciones de prevención y, en su momento, el tratamiento oportuno antiviral.⁵

Bibliografía

- https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings. htm Consultado 10 de mayo 2019.
- https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fflu%2Fprotect%2Fhabits%2Findex.htm Consultado 16 junio 2019.
- http://www.ssm.gob.mx/portal/page/influenza/LINEAMIENTOS%20DE%20IN-FLUENZA.pdf. Consultado 17 de junio 2019.
- http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/000GRR_H1N1.pdf Consultado 17 de junio 2019.
- 5. Influenza y los virus aviar: la amenaza latente de un nuevo virus pandémico. José de Jesús Coria-Lorenzo, Alfonso E Sierra-Calle, Gabriela Guerrero-Mendoza, Jorge Field-Cortázares. Acta Pediatr Mex. 2019 mayo-junio; 40(3):154-165.



8. Vacunas contra virus de la influenza

QFB C. Gabriela Aguilar López E., Dr. José Luis Arredondo G.

La principal estrategia contra la influenza estacional es la vacunación anual, la cual se recomienda para las personas que presentan mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

En este grupo se incluye a mujeres embarazadas, niños de entre 6 y 59 meses, ancianos mayores de 65 años, trabajadores de salud y personas con enfermedades crónicas, específicas, como pacientes con trastornos cardiovasculares, metabólicos o renales y sujetos inmunodeprimidos.¹

Las vacunas contra la influenza protegen frente a las cepas virales más comunes en circulación, determinadas según la vigilancia epidemiológica de la temporada previa.² Esta selección de cepas se ve obligada debido a la deriva antigénica que presenta el virus.³

Aunque no hay discusión clínica sobre la mejora de las vacunas contra la Influenza, en la actualidad existe una cobertura deficiente. En el año 2017, en América, el país con menor cobertura registrada en población pediátrica fue Venezuela con 8%, mientras que en adultos mayores Belice cubre sólo 2%. México, por su parte, presentó una mayor cobertura, tanto en adultos mayores como en niños, con 94% y 84%, respectivamente (Figura 1).

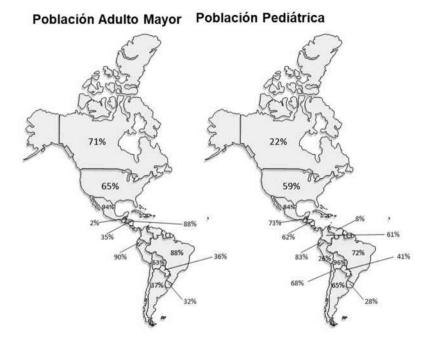


Figura 1. Cobertura de vacuna contra influenza en países del Continente Americano 2017.⁴

Historia de las vacunas contra la influenza

La posibilidad de desarrollar una vacuna contra la influenza comenzó desde 1933, fecha en la cual se aisló por primera vez en humanos el virus de la influenza tipo A. Años más tarde, en 1935, Thomas Francis junior y colaboradores pudieron transmitir el virus a ratones, y en 1936 se aislaron los primeros anticuerpos neutralizados, dando lugar a la primera vacuna monovalente inactivada que protegía contra la cepa A/H1N1.^{5, 6}

En 1940, tras el aislamiento del virus tipo B, se generó la primera vacuna bivalente inactivada, incluyendo el virus de tipo A y B.⁷ En 1957 el subtipo H1N1 circulante fue reemplazado por la cepa A/H2N2, por lo que ahora la vacuna bivalente propuesta contenía

las cepas A/H2N2 y B. Esta modificación en la expresión de HA representó el primer cambio antigénico registrado, que sirvió para identificar las cepas circulantes actuales para su inclusión en futuras vacunas.⁸

En 1968 apareció en Japón la nueva cepa del virus A/H3N2, dando lugar a una pandemia que provocó el desarrollo de vacunas inactivadas bivalentes, pero ahora conformadas por la cepa de influenza A/H3N2 y una cepa B.9 Un fenómeno diferente ocurrió nuevamente entre 1977-1978 como resultado de una mutación importante, cuando apareció una nueva cepa de virus A/H1N1, la cual no reemplazó al virus H3N2 en la población humana, por lo que ambos subtipos comenzaron a cocircular, siendo necesario la producción de la primera vacuna trivalente (A/H1N1, A/H3N2 y B).6,7 En 1987 el virus B/Victoria reemplazó al virus B anterior en todo el mundo, convirtiéndose en la cepa B dominante durante varios años antes de la aparición de B/Yamagata en Japón en la década de 1990. En 2002 la cepa Victoria reapareció y compitió con la cepa Yamagata, sin embargo las dos cepas comenzaron a cocircular.^{7, 10}

A finales de 2003, y luego con mayor intensidad en 2007, comenzó a circular en aves silvestres y domésticas un virus de origen aviar A/H5N1, causando casos esporádicos en humanos. Las vacunas humanas se desarrollaron contra este extremadamente virulento y patógeno virus para los humanos, sin embargo no se usaron debido al bajo riesgo asociado con las formas circulantes que no eran muy contagiosas en los humanos. En este mismo año, como parte de las nuevas técnicas de inmunización, la FDA en los Estados Unidos autorizó el uso de una vacuna con virus vivos atenuados administrada por vía intranasal en adultos, llamada FluMist[®]. 11

En la pandemia más reciente de 2009, originada por una nueva cepa A/H1N1 pdm09, se desarrollaron vacunas monovalentes, sin embargo, debido a la demora en la fabricación, la vacuna estaba

disponible en la mayoría de los países después del segundo pico de casos, a finales de octubre, dejando a la mayoría de las personas no inmunizadas, mientras el virus seguía circulando. Además de esta vacuna contra la influenza pandémica, se recomendó la vacuna trivalente, que contenía la cepa A/H1N1 pdm09, A/H3N2 y B.^{7,8}

En 2011, como resultado de los avances en la investigación de nuevas técnicas de administración de vacunas, la FDA autorizó la administración intradérmica de Fluzone®,5 una nueva formulación con una dosis 4 veces más alta de HA que la vacuna trivalente tradicional. La formulación tetravalente de la vacuna se aprobó posteriormente en 2014.¹¹²

Posteriormente la OMS recomendó las siguientes cepas para su inclusión en la vacuna estacional: A/H1N1 pdm09, A/H3N2 y B Yamagata, y la opción de incluir una cepa del linaje Victoria, ¹³ lo que llevó en 2012 a la aprobación de Fluarix®, la primera vacuna cuadrivalente. ⁵ La presencia de una cepa adicional de influenza B redujo la posibilidad de un desajuste entre los virus circulantes y la composición de la vacuna, al mismo tiempo que mantenía la misma inmunogenicidad y seguridad que las vacunas trivalentes estándar. ¹⁴ En 2013 fue aprobada FluBlock®, licenciada en una formulación en aerosol, siendo la primera vacuna contra la influenza trivalente fabricada con tecnología de ADN recombinante. ¹⁵

Tipos de vacuna contra la influenza

Las vacunas contra la influenza tienen como finalidad la producción de anticuerpos neutralizantes contra la proteína viral Hemaglutinina (HA). Existen tres clases de vacunas estacionales: las vacunas inactivadas contra la influenza (IIV), la vacuna recombinante contra la influenza (RIV) y la vacuna contra la influenza con virus vivos atenuados (LAIV), que incluyen los virus de la influenza A y B que

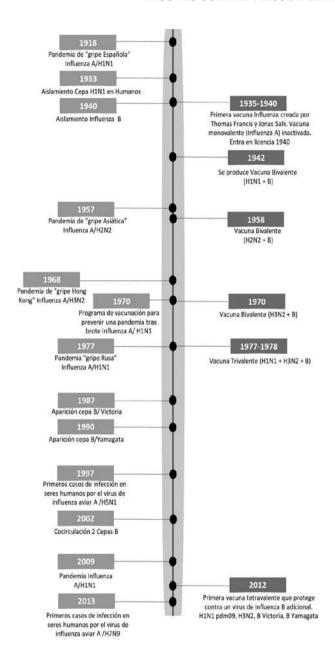


Figura 2. Evolución del virus de la influenza, y desarrollo de las vacunas contra la influenza. 16-21

se prevé circulen en la próxima temporada de influenza.

La vacuna IIV es una vacuna dividida de viriones o subunidades que contiene 15 µg de antígeno HA de cada una de las cepas de virus contenidas en la vacuna administrada por vía intramuscular, y de 9 µg administrada por vía intradérmica. La dosis más alta, de 60 µg de antígeno, incrementa la inmunogenicidad de la vacuna y se encuentra disponible para la población de 65 años en adelante. La IIV induce una respuesta de anticuerpos IgG séricos específicos de la cepa y puede ser aplicada a partir de los 6 meses de edad.²² La vacuna LAIV también contiene una mezcla de las cuatro cepas de influenza y es administrada por vía intranasal en aerosol. Contiene virus vivos con mutaciones específicas y termosensibles, que da como resultado que se repliquen bien en el entorno relativamente frío de la nasofaringe, pero mal en las vías respiratorias inferiores. Generan producción de IgG en suero para cepas específicas, así como respuestas de IgA y Linfocitos T en la mucosa. LAIV tiene licencia para personas de entre 2 y 49 años.^{22, 23} Finalmente, la vacuna RIV con proteínas HA que se expresan en células de insectos a partir de vectores de baculovirus, está indicada en adultos de 18 a 49 años y se puede usar en personas alérgicas a los huevos. El proceso de fabricación de esta vacuna es más corto, lo que resulta favorable en caso de pandemia.23,24

Tanto las vacunas IIV y LAIV requieren de huevos embrionados para su producción, lo que resulta en una gran desventaja en caso de pandemia, ya que aumenta la demanda de vacunas y los huevos embrionados pueden escasear si el virus pandémico es patógeno para las aves de corral. Ante este posible panorama se han desarrollado nuevas vacunas que se producen en líneas celulares de mamíferos, como Flucelvax.²⁵

Incluir adyuvantes en las vacunas contra la influenza estimula y amplía la respuesta inmunológica, además de que permite disminuir

la dosis de antígeno empleado en la formulación. Lo que hacen los adyuvantes es aumentar el reclutamiento celular, particularmente de las células presentadoras de antígenos (CPA), promoviendo en ellas la expresión de señales de coestimulación y moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). La respuesta innata también contribuye mediante la secreción de citocinas y quimiocinas que conducen a la activación de linfocitos T y B.²⁶

Vacuna universal contra la influenza

Aunque las vacunas tradicionales contra el virus de la influenza generan una respuesta específica de la cepa, su efectividad se ve disminuida al dirigirse a epítopos con gran variación antigénica, que evolucionan y cambian constantemente, lo que significa que las vacunas deban actualizarse y redistribuirse de forma anual.^{27,28} Cada temporada se realizan estudios en algunos países para medir la efectividad de la vacuna contra la influenza, donde los virus circulantes tienen correspondencia a los virus en la vacuna.²⁹ A partir de 2005 la eficacia se encontraba entre 10%-60%,³⁰ mientras que algunos de los estudios de las temporadas más recientes (2017-2018, 2018-2019) indican que la vacuna puede reducir el riesgo de contraer la enfermedad sólo en menos de 50% de las personas que la reciben.^{31,32}

A la inversa, el nuevo enfoque de vacunas para prevenir la influenza está dirigido en desarrollar vacunas "universales" que estimulen a linfocitos T o generen anticuerpos contra epítopos altamente conservados, para conferir protección heterotípica, evitando la necesidad de determinar y aplicar una reformulación anual.³³ Una de estas estrategias, consistente en aumentar la amplitud de la respuesta de anticuerpos contra HA, es la del Sistema COBRA ("Computationally Optimized Broadly reactive Antigens" –Antígenos ampliamente reactivos y optimizados computacionalmente—),

basado en diferentes secuencias de HA por consenso a partir de una colección de virus de influenza que incorpora el aminoácido más común en cada posición, con la finalidad de que se induzcan anticuerpos activos frente a la cabeza de la HA.^{23, 34, 35}

Bajo esta misma línea se encuentran las vacunas basadas en el tallo ("talón de Aquiles") de la HA. Ya que la mayoría de los anticuerpos producidos durante la infección se dirigen al dominio de la cabeza de HA inmunodominante, que contiene el sitio de unión, al receptor y regiones altamente antigénicos, el dominio del tallo HA está mucho más conservado y los anticuerpos dirigidos a esta región son más reactivos. Se cree que estos anticuerpos del vástago pueden intervenir en varias etapas del ciclo de replicación del virus, ya que pueden inhibir la fusión de la membrana viral por medio del impedimento estérico, inhibir la maduración del virus si el anticuerpo se une a la proteína HA no escindida, y eliminar las células infectadas por el virus a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC "antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity").²³

Un método alternativo de vacunación se ha centrado en la expresión de antígenos de influenza adicionales utilizando vectores virales. Los vectores virales son virus defectuosos en la replicación que pueden expresar altos niveles de antígeno. Los vectores virales pueden dirigirse a tipos celulares específicos, permitir el suministro a través de múltiples rutas, y ellos mismos pueden actuar como adyuvantes para mejorar la respuesta inmunológica. Un ejemplo de vector viral es el virus vaccinia Ankara modificado (MVA), que expresa una proteína de fusión de la influenza NP y la proteína de la matriz 1 (M1), que induce respuestas de células T pero no anticuerpos neutralizantes.^{23,36}

Otra técnica para ampliar la reactividad cruzada de las vacunas contra la influenza es dirigirse a las respuestas de las células T. La

respuesta de las células T a la influenza está dirigida principalmente contra las proteínas internas del virus, incluidas las proteínas NP y M1. Estas proteínas virales están altamente conservadas; por lo tanto, inducen respuestas de linfocitos T citotóxicos (CTL), que son más reactivas que las respuestas de anticuerpos dirigidas a la HA. La inmunidad de células T no previene la infección, pero puede reducir la gravedad y la duración de la infección.^{23,37}

Vigilancia y recomendación de cepas vacunales

En 1952 se creó "La Red Global de Vigilancia de la Influenza" (GISN) con el objetivo de establecer una extensa red internacional de laboratorios que realizaran el monitoreo de cepas circulantes de los virus de la influenza y que reportaran a la OMS a fin de asesorar a

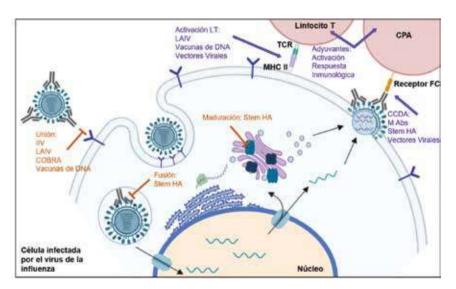


Figura 3. Mecanismo de infección de virus de influenza y nivel de acción de las vacunas. En naranja se resaltan los mecanismos de las vacunas que provocan una respuesta inmunológica bloqueando una etapa en el ciclo de replicación viral, mientras que en morado las vacunas que activan una respuesta inmunológica específica de la célula hospedera. Figura creada con BioRender, adaptada de Houser and Subbarao (2015).

sus Estados Miembros.³⁹ En el año 2011 la GISN cambió su nombre a "Sistema Global de Vigilancia y Respuesta de Influenza" (GISRS), con funciones como: emitir recomendaciones sobre la composición de vacunas estacionales y pandémicas, actualizaciones sobre los reactivos de diagnóstico y monitoreo continuo de la susceptibilidad antiviral para la evidencia de tratamiento clínico.⁴⁰ A partir de 1973 la OMS ha emitido estas recomendaciones para la composición de las vacunas, y desde 1999 hay dos recomendaciones cada año;⁴¹ en febrero para los países del hemisferio norte, y en septiembre para los del hemisferio sur. Aunque estas recomendaciones se realizan con anticipación para permitir la producción oportuna de la vacuna, si el virus se desplaza después de la elección de las cepas, no habrá correspondencia en la vacuna; esta situación se conoce como "desajuste" y no siempre puede evitarse, incluso con estos sistemas de vigilancia internacionales.⁴²

Referencias

- World Health Organization (2012). Vaccines against influenza WHO position paper November 2012. Weekly epidemiological record 23; 87(47):461-76. (Fecha de consulta: 8 abril 2019). Disponible en: https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1
- 2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (2018). Selecting Viruses for the Seasonal Influenza Vaccine. (Fecha de consulta: 8 abril 2019). Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-selection.htm
- Boni M. F. (2008). Vaccination and antigenic drift in influenza. Vaccine, 26 Suppl 3C8-C14.
- Pan American Health Organization / World Health Organization. Influenza Vaccine Coverage in countries and territories of the Americas, 2005-2017 Country reports and PAHO/WHO-UNICEF Joint Reporting Forms (JRF). Washington, D.C.: PAHO/ WHO; 2019. Updated as of Feb. 2019.
- 5. Barberis, I., Myles, P., Ault, S. K., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2016). History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. Journal of preventive medicine and hygiene, 57(3), E115–E120.
- 6. Barberis, I., Martini, M., Iavarone, F., & Orsi, A. (2016). Available influenza vaccines: immunization strategies, history and new tools for fighting the disease. Journal of preventive medicine and hygiene, 57(1), E41–E46.
- Hannoun, C. (2013). The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. Expert Review of Vaccines, 12(9), 1085–1094. doi:10.1586/14760584.2013.824709.
- 8. Huber, V. C. (2014). Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant

- protein technology. Expert Review of Vaccines, 13(1), 31–42. doi:10.1586/14760584.2014.852476
- 9. Kilbourne E. D. (2006). Influenza pandemics of the 20th century. Emerging infectious diseases, 12(1), 9–14. doi:10.3201/eid1201.051254.
- 10. Rota, P. A., Wallis, T. R., Harmon, M. W., Rota, J. S., Kendal, A. P., & Nerome, K. (1990). Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. Virology, 175(1), 59–68. doi:10.1016/0042-6822(90)90186-u
- 11. FluMist® FDA. Approval Letter Influenza Virus Vaccine Live, Intranasal. June 2003.
- Fluzone®, FDA. Approval Letter Quadrivalent Southern Hemisphere. Intradermal. May 2011.
- 13. World Health Organization (WHO). Influenza. Vaccines. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. (Fecha de consulta: 8 abril 2019). Disponible en: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/
- Tisa V, Barberis I, Faccio V, Paganino C, Trucchi C, Martini M, Ansaldi F. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J Prev Med Hyg 2016; 57:E28-33.
- 15. FluBlock®, FDA. Approval Letter Quadrivalent. October 20
- 16. World Health Organization (WHO). 70 Years of Influenza Control. (Fecha de consulta: 8 abril 2019). Disponible en: https://www.who.int/influenza/gip-niversary/en/
- 17. Centers for Disease Control Prevention (CDC), National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Influenza Historic Timeline. (Fecha de consulta: 8 de abril de 2019)Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/p demic-resources/p demictimeline-1930- d-beyond.htm
- 18. Bouvier, N. (2018). The Future of Influenza Vaccines: A Historical Clinical Perspective. Vaccines, 6(3), 58. doi:10.3390/vaccines6030058
- 19. Liu, W. J., Bi, Y., W g, D., & Gao, G. F. (2018). On the Centenary of the Sp ish Flu: Being Prepared for the Next P demic. Virologica Sinica. doi:10.1007/s12250-018-0079-1.
- 20. Hanoun, C. (2013). The evolving history of influenza viruses influenza vaccines. Expert Review of Vaccines, 12(9), 1085–1094. doi:10.1586/14760584.2013.824709.
- 21. World Health Org ization (WHO). About the influenza vaccine. Influenza Vaccine General Information. (Fecha de consulta: 8 abril 2019). Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6207:about-the-influenza-vaccine&Itemid=4322&l g=en
- Sridhar, S., Brokstad, K. A., & Cox, R. J. (2015). Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. Vaccines, 3(2), 373–389. doi:10.3390/vaccines3020373.
- 23. Houser, K., & Subbarao, K. (2015). Influenza vaccines: challenges and solutions. Cell host & microbe, 17(3), 295–300. doi:10.1016/j.chom.2015.02.012.
- 24. Cox, M. M. J., & Karl Anderson, D. (2007). Production of a novel influenza vaccine using insect cells: protection against drifted strains. Influenza and Other Respiratory Viruses, 1(1), 35–40. doi:10.1111/j.1750-2659.2006.00007.x.
- 25. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, Karron RA, Walter EB Centers for Disease C and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014–15 influenza season. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2014; 63:691–697.
- Tregoning, J. S., Russell, R. F., & Kinnear, E. (2018). Adjuvanted influenza vaccines. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 14(3), 550–564. doi:10.1080/21645515.20 17.1415684.
- Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Daniela Amicizia, Andrea Orsi, Valentino Tisa, Maria F Piazza, G Icardi & F Ansaldi (2019) Universal influenza virus vaccines: what needs to happen next?, Expert Opinion on Biological Therapy, DOI: 10.1080/14712598.2019.1604671.

- 28. Paules CI, Marston HD, Eisinger RW, Baltimore D, Fauci AS (2017). The Pathway to a Universal Influenza Vaccine. Immunity.17; 47(4):599-603. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.007.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Vaccine Effectiveness - How Well Does the Flu Vaccine Work? (Fecha de consulta: 8 abril 2018 Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/about/ga/vaccineeffect.htm
- Zhou, F., Trieu, M.-C., Davies, R., & Cox, R. J. (2018). Improving influenza vaccines: challenges to effective implementation. Current Opinion in Immunology, 53, 88–95. doi:10.1016/j.coi.2018.04.010.
- 31. Doyle JD, Chung JR, Kim SS, et al. Interim Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness United States, February 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68:135–139. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6806a2 External.
- 32. Melissa A Rolfes, Brendan Flannery, Jessie R Chung, Alissa O'Halloran, Shikha Garg, Edward A Belongia, et, al. Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2017–2018 Influenza Season, Clinical Infectious Diseases, , ciz075, https://doi.org/10.1093/cid/ciz075
- Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Daniela Amicizia, Andrea Orsi, Valentino Tisa, Maria F Piazza, G Icardi & F Ansaldi (2019) Universal influenza virus vaccines: what needs to happen next?, Expert Opinion on Biological Therapy, DOI: 10.1080/14712598.2019.1604671.
- 34. Allen, J. D., Ray, S., & Ross, T. M. (2018). Split inactivated COBRA vaccine elicits protective antibodies against H1N1 and H3N2 influenza viruses. PloS one, 13(9), e0204284. doi:10.1371/journal.pone.0204284.
- 35. Carter, D. M., Darby, C. A., Lefoley, B. C., Crevar, C. J., Alefantis, T., Oomen, R., Ross, T. M. (2016). Design and Characterization of a Computationally Optimized Broadly Reactive Hemagglutinin Vaccine for H1N1 Influenza Viruses. Journal of Virology, 90(9), 4720–4734. doi:10.1128/jvi.03152-15.
- Altenburg, A. F., Kreijtz, J. H., de Vries, R. D., Song, F., Fux, R., Rimmelzwaan, G. F., Volz, A. (2014). Modified vaccinia virus ankara (MVA) as production platform for vaccines against influenza and other viral respiratory diseases. Viruses, 6(7), 2735–2761. doi: 10.3390/v6072735.
- 37. Zheng, M., Luo, J., and Chen, Z. (2014). Development of universal influenzavaccines based on influenza virus M and NP genes. Infection42, 251–262.
- 38. World Health Organization (WHO). Influenza. GISN and laboratory. (Fecha de consulta: 8 abril 2019). Disponible en: https://www.who.int/influenza/areas_of_work/gisn_laboratory/en/
- 39. Hay, A. J., & McCauley, J. W. (2018). The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. Influenza and other respiratory viruses, 12(5), 551–557. Advance online publication. doi:10.1111/irv.12565.
- Schultz-Cherry, S., Webby, R. J., Webster, R. G., Kelso, A., Barr, I. G., McCauley, J. W., Dauphin, G. (2014). Influenza gain-of-function experiments: their role in vaccine virus recommendation and pandemic preparedness. mBio, 5(6), e02430-14. doi:10.1128/ mBio.02430-14.
- Claude Hannoun (2013). The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines, Expert Review of Vaccines, 12:9, 1085-1094, DOI: <u>10.1586/14760584.2013.824709</u>.
- 42. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC et al (2004). Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. Science, 305(5682), 371–376.
- 43. Houser, K., & Subbarao, K. (2015). Influenza vaccines: challenges and solutions. Cell host & microbe, 17(3), 295–300. doi:10.1016/j.chom.2015.02.012.

9. Antigripales

Carlos F. Amábile C.

Introducción

En contraste con los abundantes antibacterianos de que dispone el médico, la gama de antivirales es muy limitada. La razón es más o menos obvia: las bacterias tienen importantes diferencias bioquímicas comparadas con nuestras células, que se convierten en "blancos" de la acción farmacológica; en cambio, los virus dependen de nuestras propias vías bioquímicas para propagarse, de modo que no hay bases para una "toxicidad selectiva". Una excepción importante son los anti-retrovirales, gracias a los cuales el sida dejó de ser una sentencia de muerte, para convertirse, en la mayoría de los casos, en una infección crónica. Los retrovirus sí tienen un par de vías bioquímicas completamente ajenas a las nuestras: la retrotranscripción (que también ocurre en nuestras células, pero por una maquinaria enzimática muy distinta) y la integración. La lista de anti-retrovirales que afectan esas vías suma un par de decenas, que resultan más que el resto de los antivirales juntos.

La propia naturaleza ultra-microscópica de los virus, junto con mecanismos de propagación que sólo empezaron a ser descritos en la segunda mitad del siglo XX, impusieron una demora de décadas en la investigación y desarrollo de antivirales, con respecto a la de los antibacterianos. Con todo, entre los primeros antivirales, se cuenta la amantadina, patentada en 1963-64, el primero de los "antigripales". (El término "antigripal" se empleará aquí sensu stricto, indicando una actividad antiviral dirigida contra los virus de la gripe, o influenza; no se refiere a los medicamentos para el manejo sintomático del resfriado común, causado por virus diversos.) Varias décadas después, fueron seguidos por los inhibidores de la neuraminidasa, que hoy se consideran el estándar de tratamiento de la influenza. Un resumen de los mecanismos de acción de los antigripales se encuentra en la Figura 1; el resto del capítulo detalla un poco más esos mecanismos, y aborda la farmacocinética y usos clínicos de estos medicamentos.

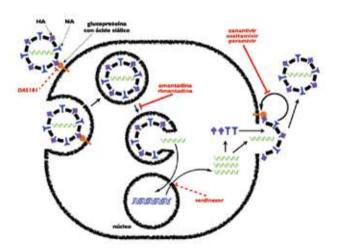


Figura 1. Mecanismos generales de acción de los antigripales. En el ciclo de vida del virus de la influenza, hay unos cuantos puntos que han podido ser empleados como "blancos" de la acción farmacológica. Los adamantanos (amantadina y rimantadina) inhiben un canal de protones (M2) que es necesario para la acidificación del interior de la partícula viral fagocitada y, con ello, el vaciamiento de su contenido al citoplasma de la célula infectada. Los inhibidores de neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir, peramivir, entre otros), al bloquear esa acción enzimática, impiden la liberación de virus recién formados desde la célula infectada. Otros fármacos aun en experimentación (en cursivas y con línea punteada), inhiben la exportación de nucleoproteínas desde el núcleo (verdinexor) o "rasuran" los resíduos de ácido siálico de los receptores (DAS181). Para mayores detalles del ciclo de vida y de las etapas a nivel molecular, ver el capítulo 3.

Amantadina y rimantadina

Los adamantanos, adamantina y rimantadina, son moléculas de estructura química peculiar (Figura 2); la leve diferencia estructural entre ambas propicia igualmente leves diferencias en potencia, farmacocinética y toxicidad, pero el mecanismo de acción es el mismo, y la resistencia es enteramente cruzada. Estos fármacos tienen actividad contra todos los tipos de virus de influenza A; una mínima actividad (sin utilidad clínica) contra los de influenza C, parainfluenza, sincicial respiratorio, rubeola, dengue, rabia, Lassa y Junin; y ninguna actividad contra los de la influenza B, sarampión, inmunodeficiencia humana, polio, herpes o rotavirus.

Como se revisó en el capítulo 3, el virus de la influenza A induce su propia fagocitosis al unirse a los residuos de ácido siálico de la célula que va a infectar. Para que el proceso infectivo ocurra, el genoma viral debe "desempacarse", y las membranas del virus y del fagosoma deben fusionarse, liberando el RNA viral, la polimerasa y otras proteínas al citoplasma de la célula infectada. Para que ocurra ese proceso, el interior del virus debe acidificarse, moviendo protones (H+) desde el interior del fagosoma. Ese movimiento ocurre a través de la proteína M2, una de las tres proteínas de la cubierta viral, que es un homotetrámero que actúa como canal de H+. Los

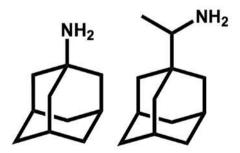


Figura 2. Estructuras químicas de los adamantanos. La amantadina (izquierda) y la rimantadina (derecha) difieren mínimamente. La disposición tridimensional, como tetraedros regulares, no se aprecia bien en las figuras bidimensionales.

adamantanos forman un literal "tapón" para ese canal, entrando a él desde el exterior del virus y uniéndose a la serina-31; esa unión altera la posición de la histidina-37, responsable del paso regulado de los protones. Impedida la acidificación del virus, el proceso de vaciamiento del contenido viral al citoplasma no ocurre, evitándose la infección. Ese parece ser el principal mecanismo de la acción de los adamantanos. Sin embargo, la amantadina tiene otras acciones secundarias: por un lado, inhibe también la disociación de la proteína M1, que debe acarrear ribonucleoproteínas virales recién formadas al interior del núcleo celular; por otro, y también actuando como bloqueador del canal M2, inhibe la liberación de virus recién formados desde la superficie de la célula infectada.

Los adamantanos son activos contra las diferentes variedades de virus de influenza A, a concentraciones (EC₅₀) entre 0.01 y 1.0 μ g/mL. Se consideran resistentes las cepas con EC₅₀ superior a 1 μ g/mL. Los otros tipos de virus con sensibilidad mínima a los adamantanos tienen EC₅₀ de 10-50 μ g/mL, que resultan tóxicas para el humano. La rimantadina es 4-8 veces más potente que la amantadina, en términos de EC₅₀ determinada *in vitro*.

Los adamantanos se administran por vía oral (se ha explorado la administración aerosolizada, sin éxito; y se ha llegado a usar amantadina parenteral, para el manejo del Parkinson, pero en forma experimental). La dosis típica de amantadina es de 100 mg cada 12 h, para personas entre 10 y 65 años (con tasa de filtración glomerular superior a 50 mL/min; aquellos con menor eGFR no deben usar adamantanos, porque la farmacocinética se hace errática). La dosis para niños de 1-9 años debiera ser de 4.4-8.8 mg/kg/día, hasta 150 mg/día, dividida en dos dosis; pero la ausencia de formulaciones en suspensión hace imposible el uso pediátrico. Los mayores de 65 años deben tomar 100 mg/día. Los adamantanos están considerados dentro de la categoría C, de modo que no se recomienda usarlos

durante el embarazo y la lactancia. Las dosis reseñadas arriba son, por igual, para profilaxia y tratamiento de la influenza A.

Cuando se administran dosis únicas de 100 mg a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) es de 361 ng/mL, que se alcanzan en 1.5 h; la vida media ($t_{1/2}$) es de casi 9 h y el volumen de distribución (V) de 265 L. Ya en estado estacionario, administrando dosis de 200 mg/día, la C_{max} sube a 475 ng/mL y la $t_{1/2}$ a 14.8 h; en adultos mayores recibiendo sólo 100 mg/día, la C_{max} es de 362 ng/mL y la $t_{1/2}$ de 26.1 h. La biodisponibilidad oral (F) es de 55-94%, que no se ve afectada por la toma simultánea con alimentos ni otros medicamentos; el 67% va unido a proteína plasmática. La amantadina se encuentra en secreciones nasales a concentraciones similares a las plasmáticas, mientras que la rimantadina se concentra un poco más (1.75 es el cociente de concentración moco/plasma). La amantadina alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo.

Los adamantanos que, por lo demás, tienen actividades y farmacocinéticas similares, difieren sustancialmente en metabolismo y excreción. La amantadina no sufre metabolismo hepático y se elimina intacta por filtración glomerular y secreción tubular. En cambio, la rimantadina se metaboliza extensamente para dar diversos derivados hidroxilados; la suma de fármaco intacto y metabolitos excretados en la orina suma apenas 18-20%.

La amantadina se usa terapéuticamente en el manejo de algunos casos de enfermedad de Parkinson. Aquí no se revisarán los aspectos de esa indicación, salvo para resaltar que tiene efectos sobre el sistema nervioso central (SNC); esos efectos son obviamente reportados como adversos cuando se emplea como antigripal: nerviosismo, confusión, insomnio, mareo, depresión y cefalea. En casos muy raros se han reportado alucinaciones, neuropatía periférica, psicosis y convulsiones, pero casi siempre asociados a sobredosis o uso pro-

filáctico crónico en adultos mayores. Igualmente, las interacciones medicamentosas con fármacos que afecten el SNC, pueden causar neurotoxicidad significativa: los anti-histamínicos y anti-colinérgicos, especialmente. Por su lado, hay reportes de toxicidad por amantadina cuando se ha administrado junto con sulfametoxazoltrimetoprim, debido a la disminución de la secreción tubular de la amantadina. La rimantadina carece de efectos sobre el SNC, de modo que esos efectos adversos no se reportan con el fármaco. En común, amantadina y rimantadina pueden también causar anorexia, náusea, vómito, *rash* cutáneo, hipotensión ortostática e hipokalemia, pero en un porcentaje muy reducido de pacientes bajo tratamiento.

Los adamantanos, como se ha adelantado ya, se emplean en la profilaxia y terapia de la influenza A. Estudios viejos (1982) señalan una eficacia profiláctica de la amantadina del 78% en enfermedad tipo-influenza (9% en los 113 tratados con amantadina vs. 41% en los 132 que recibieron placebo), 91% en influenza documentada en el laboratorio (2% vs. 21%) y 74% en influenza A (6% vs. 24%). Por el lado terapéutico, en estudios entre 1969 y 1983, la duración de los síntomas, especialmente la fiebre, se reduce en 33-50% cuando se administra amantadina, especialmente si se inicia el tratamiento antes de 48 h de iniciados los síntomas. Un estudio japonés de 2002-2003 mostró una eficacia similar de la amantadina y el oseltamivir en acortamiento de la duración de la fiebre. Usualmente se ha reportado que la amantadina tiene una eficacia levemente mayor que la rimantadina, aunque una levemente mayor incidencia de efectos adversos.

El panorama de eficacia de los adamantanos puede estar cambiando rápidamente a nivel global, por la emergencia de resistencia. En aislamientos de Alemania, Australia, China, EU e Inglaterra, se ha pasado de un 11% de resistencia en aislados (624) de hasta 2001, a un 88% en los de 2012-2013 (660). Aunque se han repor-

tado unas siete mutaciones diferentes en el gen de la proteína M2 que conducen a sensibilidad disminuida, es el cambio de serina a asparagina en la posición 31 (S31N) la más frecuente con mucho. Como se revisó antes, esa serina es el punto de "anclaje" de los adamantanos; el cambio a asparagina evita el anclaje, permitiendo que el fármaco penetre más al fondo del canal, a un sitio donde no interrumpe el flujo de protones. Con una simple mutación siendo capaz de conferir resistencia, es fácil entender por qué la resistencia a emergido tan rápidamente. La resistencia es más común en los virus H1 y H3 (41 y 44%, respectivamente), que en los H5 (23%), H7 (13%) y H9 (23%), en un estudio chino de 2015. El uso clínico de los adamantanos debe ejercer una significativa presión selectiva que favorezca la emergencia y prevalencia de variedades resistentes, de modo que la prevalencia de resistencia varía de país a país; pero el acarreo aéreo de los virus en aves puede atravesar fronteras y facilitar la dispersión de la resistencia.

La amantadina, como se mencionó antes, es también un medicamento de segunda línea en el manejo de la enfermedad de Parkinson. En ese sentido, vale la pena resaltar la similitud estructural con la memantina (Figura 3), un medicamento empleado en el manejo de la enfermedad de Alzheimer.

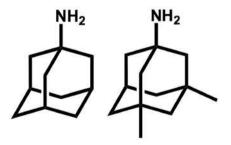


Figura 3. Amantadina y memantina. La memantina (derecha) difiere de la amantadina sólo en un par de grupos metilo que sobresalen, uno a la derecha y otro abajo, del tetraedro. Mientas la amantadina es un bloqueador de un canal de protones, la proteína M2 del virus de la influenza A; la memantina es un bloqueador del canal iónico del receptor NMDA.

Inhibidores de la neuraminidasa

En 1999 la FDA aprobó el uso clínico del zanamivir, inaugurando la familia de los inhibidores de neuraminidasa (o sialidasa) de los virus de la influenza. Varias otras moléculas con actividad similar arribarían más adelante, entre ellas el oseltamivir, probablemente el más conocido y usado del grupo (Figura 4). Como se revisó en el capítulo correspondiente, la liberación de las partículas virales recién formadas, depende de la separación del ácido siálico de la glucoproteína transmembranal de la que penden, en el último paso de la liberación. Al inhibir esa actividad enzimática, los virus permanecen unidos a la célula en la que se formaron, creando grumos o agregados que no pueden infectar otras células. Dado que la neuraminidasa ha sido involucrada en otras facetas de la patogénesis de la influenza, es probable que los inhibidores tengan mecanismos secundarios de acción: la neuraminidasa parece evitar la inactivación de los virus por el moco del tracto respiratorio, y promover la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa) por los macrófagos. La interferencia sobre esos otros aspectos de la patogénesis pudiera tener relevancia clínica, que aún no se ha dilucidado.

La inhibición de la actividad enzimática de la neuraminidasa por los fármacos del grupo, parece deberse a una analogía estructural con el ácido siálico (Figura 4). Una primera ventaja de estos fármacos sobre los adamantanos, es que tienen actividad sobre los virus de la influenza B al igual que sobre la A; una segunda ventaja es que la mayor parte de la actividad farmacológica de los inhibidores es extracelular, contrastando con los adamantanos, que deben penetrar en las células para prevenir la liberación de los componentes virales al citoplasma.

El zanamivir y el laninamivir (que difiere sólo en el cambio de un grupo hidroxilo por uno metoxilo) son medicamentos que se

Figura 4. Inhibidores de neuraminidasa. Del lado izquierdo de la figura, alineados de arriba a abajo, aparecen el zanamivir, el oseltamivir y el peramivir. La flecha verde señala el sitio en el que el -OH del zanamivir es sustituido por un -OCH₃ en el laninamivir. La flecha morada señala el sitio en el que se añade un octanoato (-[CH₂]₇-CH₃) al zanamivir para dar el profármaco que se administra inhalado. La flecha roja señala el sitio de hidrólisis del oseltamivir, separando el -CH₂-CH₃, para dar el metabolito activo, el carboxilato. Del lado derecho aparece el ácido siálico, alineado al zanamivir, con el que la analogía estructural es más evidente, resaltando en azul esa analogía.

administran en forma inhalada; el segundo se prepara como un profármaco, el octanoato, que siendo lipofílico, supuestamente facilita la entrada del fármaco a la célula (lo que no pareciera representar una ventaja, visto el mecanismo de acción). El oseltamivir se administra por vía oral (aunque hay formulaciones intravenosas); es por su lado también un pro-fármaco, del carboxilato de oseltamivir, que es el que tiene la actividad antiviral. El peramivir, por su muy baja biodisponibilidad oral, fue aprobado en 2013 por la FDA en formulación intravenosa.

La potencia in vitro de los inhibidores de neuraminidasa difiere importantemente, tanto entre ellos, como contra diferentes cepas de virus de influenza. Por ejemplo, las medianas de EC50, para virus de influenza A H1N1 son de 260 nM de zanamivir, 115 de laninamivir, 155 de oseltamivir y 0.38-0.67 de peramivir. Pero la variación entre cepas es grande; por poner el ejemplo de oseltamivir, la EC50 puede ir de menos de 0.001 a más de 2500 nM. Para efectos comparativos, usando otra vez la mediana, la actividad contra virus A/H3N2 es de 35, 20, 2.6 y 0.6 nM, en el mismo orden; y contra virus de influenza B, de 101, 79, 123 y 4 nM. Cabe añadir que resulta lamentable que la literatura farmacológica no se pueda poner de acuerdo en cuanto a las unidades para reportar concentración: mientras que las EC₅₀ se reportan en nanomoles por litro (nM), las concentraciones plasmáticas, como se verá a continuación, están en microgramos por litro. Esto obliga a hacer las conversiones para poder entresacar información clínicamente útil de estos datos.

El zanamivir se administra como polvo inhalado, a dosis de 10 mg (dos inhalaciones de 5 mg cada una, con el dispositivo Diskhaler®), una diaria como profilaxia, o una cada 12 h como tratamiento para influenza no complicada. Esas dosis son las recomendadas para cualquier paciente mayor de 5 años, que es la edad mínima a la que se considera viable el uso del inhalador. Es categoría C, de

modo que sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos (que son, por lo demás, desconocidos, dada la ausencia de datos). El octanoato de laninamivir se administra también inhalado, a dosis de 40 mg/día en pacientes mayores de 10 años, como tratamiento; y la mitad de esa dosis como profilaxia. El oseltamivir se administra oralmente en cápsulas; la dosis típica para adultos es de 75 mg/12 h. Existe la formulación en suspensión, mayoritariamente para uso pediátrico, en que la dosis recomendada es de 2 mg/kg. Esas dosis son útiles para el tratamiento, mientras que para la profilaxia post-exposición se le recomienda a la mitad de esa dosis (administrando la misma cantidad una sola vez al día, o 30-60 mg/12 h) por períodos de hasta 6 semanas, aunque se ha administrado sin mayores riesgos hasta por 16 semanas. El peramivir, que está sólo aprobado como tratamiento, se administra IV; las dosis recomendadas difieren, entre los 300 mg para adultos en Japón, hasta los 600 mg en EU (10 mg/kg para niños).

La farmacocinética de las formulaciones inhaladas es siempre complicada. El zanamivir inhalado se deposita en 78% en la orofaringe, 1.2% en la tráquea y 13.2% en el pulmón; el 11-17% se absorbe y pasa a la sangre. Luego de seis horas de administrado, las concentraciones en esputo inducido fueron de 1.4 μ g/mL y de 0.1 μ g/mL en lavados nasales; con esos valores se calcula una vida media de 2.8 h (para efectos comparativos, y considerando un peso molecular del zanamivir de 332, los 1.4 μ g/mL en esputo corresponden a 4.2 μ M, aproximadamente 16 veces la EC₅₀ para H1N1 que se indicó arriba). Por su parte, luego de cuatro horas de administrado, las concentraciones de laninamivir en el fluido del recubrimiento epitelial fueron de 8.6 μ g/mL. El carboxilato de oseltamivir (el metabolito activo) alcanza C_{max} de 387 μ g/L (aproximadamente 1.2 μ M) en 4 h, luego de la administración oral de 75 mg de fosfato de oseltamivir, con una $t_{1/2}$ de 6.9 h y un V de 153 L (el oseltamivir no atraviesa la

barrera hematoencefálica). Fuera de la conversión al carboxilato, el oseltamivir no sufre ningún metabolismo adicional y es eliminado mayoritariamente por vía urinaria. El peramivir, administrado IV a dosis de 600 mg, conduce a una C_{max} de 26-37 µg/mL (79-110 µM), con una $t_{1/2}$ de 8.8 h y un V variable, dependiente de la dosis, de entre 0.3 y 2.7 L/kg. El 99% de la dosis de peramivir se elimina sin cambios en la orina.

Como se ha adelantado, excepto el peramivir, el resto de los inhibidores de neuraminidasa se emplean tanto en profilaxia como en tratamiento de la influenza A o B. El zanamivir ha demostrado eficacia de 80% en prevención de influenza post-exposición, y de 67-83% en profilaxia estacional; el laninamivir, de 77-78%. La eficacia profiláctica del oseltamivir está en las mismas cifras, imposible de distinguir en varios estudios de la que se obtiene con zanamivir. Por el lado de tratamiento, el acortamiento de la duración de la enfermedad es el indicador recurrente: 17-40% menos tiempo enfermos con zanamivir (y otros indicadores secundarios: más rápido retorno a actividades cotidianas, menos alteraciones de sueño, menos consumo de antitusivos, menos complicaciones, menos consumo de antibióticos); el oseltamivir logra resultados similares, con acortamiento de un día en la duración de la enfermedad (de 4.3-4.8 días, a 3.0-3.6, en promedio), y reducción en los scores de gravedad en 38-39%. Con todo, para los efectos de este libro, uno de los principales efectos del oseltamivir se encontró durante la pandemia de 2009: si se inicia el tratamiento cuando mucho dos días después de iniciados los síntomas, se reduce el riesgo de un desenlace grave (entrada a terapia intensiva o muerte) en un 59%. No obstante, una muy cuestionada revisión de Cochrane (Jefferson T et al., Cochrane Database Syst Rev 4:CD008965, 2014) concluyó que no hay evidencia de que el oseltamivir reduzca las complicaciones de la influenza. El peramivir arroja resultados muy parecidos en términos de reducción de un día en la duración de la enfermedad; la ventaja aparente de este fármaco es que es activo aun contra cepas de virus que hayan mutado a resistencia a los otros inhibidores de neuraminidasa, como se revisará más adelante.

Los efectos adversos de las formulaciones inhaladas son usualmente menores y restringidos al entorno gastrointestinal, probablemente por la fracción menor que inevitablemente se deglute. Aunque no hay datos muy sólidos que apoyen la contraindicación, no se recomiendan estas formulaciones en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por el temor de que puedan agravar la condición. El oseltamivir también causa efectos adversos gastrointestinales (náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal) en menos del 10% de los pacientes que lo reciben. En niños se han reportado manifestaciones neurológicas diversas (delirio, convulsiones), que tienen incidencia bien por debajo del 0.01%. El peramivir comparte los efectos gastrointestinales, a los que se suma un 1-3% de dolor o lesiones en el sitio de la inyección.

Como con todo agente antimicrobiano, la resistencia emerge invariablemente. Así, diversas mutaciones en el sitio catalítico de la neuraminidasa pueden resultar en incrementos de 100 o hasta 1000 veces la EC_{50} , haciéndola inalcanzable clínicamente. La resistencia, sin embargo, no es siempre cruzada: por ejemplo, la mutación H274Y en un virus A/H1N1 incrementó en 100 veces la EC_{50} de peramivir, en más de 700 veces la de oseltamivir, pero no afectó la de zanamivir; en cambio, la mutación E119V incrementó la EC_{50} de oseltamivir en 460 veces, dejando casi sin cambio las de peramivir (1.8 veces) y zanamivir (2.2 veces). (La nomenclatura de las mutaciones indica el cambio de aminoácido resultante; por ejemplo, E119V indica que el aminoácido E, glutamato, en la posición 119, fue sustituido por una V, valina).

Consideraciones finales

La búsqueda de fármacos antivirales siempre estará limitada, por un lado, por la dependencia de los virus en las maquinarias bioquímicas de nuestras propias células, lo que impide hallar moléculas con toxicidad selectiva; y por otro, la rápida emergencia de mutantes resistentes, que surgen con aun más velocidad que entre las bacterias. Nuevas estrategias farmacológicas incluyen la inhibición de una actividad enzimática específica de la RNA-polimerasa viral, por el baloxavir, un fármaco monodosis aprobado por FDA a fines de 2018; la inhibición de la exportación de la ribonucleoproteína desde el núcleo celular, por un fármaco denominado verdinexor; y la eliminación de los residuos de ácido siálico de la superficie de las células epiteliales, por una proteína recombinante con actividad de sialidasa denominada DAS181 (Fludasa®). Pero no es probable que, en el corto plazo, vayamos a tener un medicamento de alta eficacia ni, especialmente, uno que siga activo por muchos años.

Lectura adicional

El Kucers' The use of antibiótics, que en su 7ª edición de 2017 viene en tres volúmenes (editado por ML Grayson, CRC Press), es la referencia internacional en antimicrobianos de toda índole. Buena parte de la información de este capítulo viene de los capítulos respectivos de esa obra; vale advertir, sin embargo, que, pese a la muy alta calidad del libro en promedio, estos capítulos, excepto el primero, tienen deficiencias importantes, sobre todo en los aspectos farmacológicos:

Mills J, Crowe SM (2017) Amantadine and rimantadine, pp. 4523-4549. Aoki FY (2017). Zanamivir, laninamivir, and polyvalent zanamivir conjugates, pp.4550-4579. Aoki FY (2017) Oseltamivir, pp. 4580-4609. Aoki FY (2017) Peramivir, pp. 4610-4625.

Conclusiones Pandemias en el siglo pasado

De 1918 a 1920 ocurre en España por H1N1, calculando entre 40 y 100 muertes; posteriormente, en el periodo de 1957 a 1960, se presenta en Asia con H2N2, y de 1968 a 1980 en Hong Kong con la aparición de cepas H3N2, y nuevamente H1N1.

La influenza en México en los años 1496 y 1507. Los historiadores refieren que en el Istmo de Tehuantepec y Tuxtepec se presentó una epidemia, ocasionando un gran número de muertes.

En relación a la pandemia de 1918, es posible que ésta llegara al Continente Americano, y en particular a México, por la vía marítima, ingresando por los puentes de Tampico y Veracruz, reportándose un gran número de muertes. En abril del 2009 la Secretaría de Salud de México declaró alerta sanitaria ante la presencia de un nuevo virus de la influenza, el A (H1N1), declarando medidas de contingencias sanitarias. Para el 23 de mayo del 2009 ya se habían presentado 12 202 casos confirmados, con 86 fallecimientos; finalmente se reportaron cerca de 16 000 muertes a nivel de América, Europa y Asia-Oceanía.

Las variaciones antigénicas de virus llamadas "drift" son ocasionadas por la combinación con cepas de otras especies, dando origen a brotes estacionales y pandemias, cambios que se dan periódicamente. El cuadro clínico se caracteriza por un periodo de incubación de 2 días (1 a 7), fiebre mayor a 38.5°C, escalofríos, cefalea, tos, dolor de garganta, rinorrea en casos más severos, dificultad respiratoria caracterizada por disnea, dolores musculares y de las articulaciones; en ocasiones se pueden acompañar de vómito y diarrea; generalmente tienen un comportamiento estacional predominando los meses de octubre a marzo. Los casos graves presentan complicaciones a nivel de vías respiratorias bajas; comprometiendo el árbol bronquial y tejido pulmonar (bronquitis y neumonía).

En relación con la prevención y tratamiento de la influenza, las recomendaciones de la Secretaría de Salud y de la Organización Mundial de la Salud son los siguientes:

- Planificación y coordinación entre autoridades federales, estatales y municipales.
- Vigilancia y evaluación de la emergencia ante el brote de casos, ya sea casos estacionales o epidemia.
- Contención de la transmisión.
- Implementación de todas las estructuras encargadas de la atención médica.
- Comunicación de las medidas adaptadas, encaminadas a fortalecer las capacidades de respuesta, tanto a nivel regional, como a nivel internacional.

A finales del mes de abril de 2009, la Secretaría de Salud emitió los nuevos lineamientos en los que ya se consideraban las acciones para contener la transmisión de influenza A (H1N1). El principal cambio consistió en un documento, en el cual se establece un flujograma que permita el manejo del paciente ambulatorio en el primer nivel de atención, el establecimiento de pruebas rápidas para la determinación de la influenza, el envío de muestras para

el diagnóstico definitivo al laboratorio del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE), y el inicio del tratamiento antiviral con Oseltamivir. En aquellos casos de sujetos con manifestaciones clínicas de compromiso respiratorio (graves o con factores de riesgo, niños menores de 5 años y adultos mayores) se indicó hospitalización para tratamiento y soporte ventilatorio.

Es importante señalar que una de las medidas fundamentales para la prevención y contención de brotes estacionales o epidemias es la aplicación de la vacuna cuadrivalente contra la influenza, la cual si bien no previene el total de los casos de influenza, sí disminuye en más de 80% el riesgo de enfermedad grave.





INFLUENZA: AMENAZA LATENTE

La presente edición se terminó de imprimir en el mes de noviembre de 2019 en los talleres de Rivera Editores. Calle 8 N° 204, Col. Granjas San Antonio. Iztapalapa 09070 Ciudad de México.

CHINOIN® Experiencia que da vida