

Situación actual de la influenza A(H1N1) en el mundo

Miguel Betancourt-Cravioto¹ y Pablo Kuri Morales²

¹Instituto Carlos Slim de la Salud; ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F.

Resumen

Entre marzo y abril de 2009 se identificó en Norteamérica el surgimiento de un nuevo virus de influenza capaz de causar enfermedad grave y muerte en humanos, dando lugar a la declaratoria, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la primera pandemia de influenza del siglo XXI. La rápida intervención de las autoridades sanitarias mundiales permitió identificar al virus causal como A(H1N1) de triple reacomodo, derivado de virus porcinos, aviarios y humanos, haciéndolo un descendiente directo del letal virus A(H1N1) causante de la pandemia de 1918. Los reportes internacionales reflejan homogeneidad en la enfermedad, la cual presenta sintomatología típica de la influenza pero afecta principalmente a individuos jóvenes, con cuadros de mayor gravedad en enfermos crónicos, niños pequeños, adultos mayores y embarazadas. Actualmente, todos los países del mundo bajo el liderazgo de la OMS se encuentran instrumentando estrategias farmacológicas y no farmacológicas de intervención buscando cortar la transmisión del virus. Aún quedan preguntas por responder en cuanto a cómo será el comportamiento del virus en el futuro, sin embargo, hasta ahora el mundo ha demostrado la capacidad de hacer frente de manera coordinada a una de las mayores amenazas conocidas para la salud pública internacional.

PALABRAS CLAVE: Pandemia. influenza. A(H1N1).

Abstract

Between March and April, 2009 a new strain of influenza capable of causing severe disease and mortality in humans was identified in North America, leading to the declaration by the World Health Organization (WHO) of the first pandemic of the 21st Century. The prompt intervention of World Health authorities allowed the early identification of the virus as triple assortment A(H1N1) derived from avian, swine and human viruses, and a descendant of the A(H1N1) virus that caused the 1918 influenza pandemic. International reports reflect a homogeneous disease that affects mainly the young, with severe cases in chronic patients, small children, the elderly, and pregnant women. Currently, the whole world, under the leadership of the WHO, is implementing pharmacological and non-pharmacological interventions to try and stop viral transmission. There are still many questions unanswered, particularly about the future behavior of the virus. Nevertheless, until now the world has demonstrated the capacity to successfully face, in a coordinated fashion, one of the greatest known threats to international public health.

KEY WORDS: Pandemic. Influenza. A(H1N1).

Entre los meses de marzo y abril de 2009, los sistemas de salud en México notificaron el incremento de casos de infección respiratoria grave en distintas regiones del país¹. La misma situación fue notificada en Canadá y Estados Unidos^{2,3}. Posteriormente se identificó la causa: una nueva cepa de virus de la influenza

identificada como A(H1N1). Con la emergencia de una nueva cepa de influenza, capaz de transmitirse fácilmente entre personas y con el potencial de ocasionar enfermedad grave entre humanos, se cumplieron las tres condiciones necesarias para que se generara una pandemia de influenza⁴. En abril, tras la diseminación de la enfermedad a distintas regiones en el mundo, el Comité de Emergencias de la OMS se reunió por primera vez y determinó la existencia de una emergencia sanitaria de nivel internacional⁵. Para mayo de 2009 la

Correspondencia:

Miguel Betancourt-Cravioto
Paseo del Río, 186, Col. Chimalistac
C.P. 01070, México, D.F.
E-mail: mbetancourt@salud.carlosslim.org

Fecha de recepción en versión modificada: 13-09-10

Fecha de aceptación: 17-09-10

enfermedad se había diseminado a todos los continentes, lo que llevó a la OMS a declarar, el 11 de junio, una nueva pandemia de influenza⁶.

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda ocasionada por un virus de la familia de los Ortomixovirus, organismos cuyo genoma está integrado por ocho segmentos de ARN monofilamento que codifica 11 proteínas. El virus de la influenza es fácilmente transmisible en los mamíferos, en los que causa enfermedad de vías respiratorias, por aerosoles generados al toser o estornudar, y en las aves, en las que genera enfermedad del tracto digestivo, a través de las heces. La infección ocurre tras el contacto con fluidos biológicos o superficies contaminados por el virus. En estas últimas es importante señalar que, en condiciones adecuadas de humedad y temperatura, el virus puede sobrevivir de horas a días, sin embargo, se inactiva fácilmente con desinfectantes y detergentes, así como con luz ultravioleta⁷.

Desde hace décadas se sabe que las pandemias de influenza ocurren con cierta periodicidad. Este fenómeno está dado por la aparición de nuevas cepas de virus de influenza capaces de brincar la barrera interespecie y pasar de los reservorios naturales en las aves a los mamíferos, incluyendo al ser humano. Esa adaptación está dada por una serie de cambios mutacionales en el genoma del virus que por azar le confieren nuevas capacidades, como la de infectar nuevos organismos⁸. De esa manera, en las últimas décadas aparecieron en el mundo al menos cuatro nuevos virus de influenza aviar capaces de ocasionar enfermedad grave entre los humanos. El más relevante ha sido el A(H5N1), el cual ha causado, al 8 de febrero de 2010, más de 473 casos y 282 muertes en 15 países desde el inicio de su registro en 2004, y el cual apuntaba para ser el virus que pudiera adquirir la capacidad de transmitirse de manera eficiente entre personas⁹; sin embargo, la primera pandemia de influenza del siglo XXI está siendo ocasionada por un virus A(H1N1) relacionado con aquel A(H1N1) responsable de la grave pandemia de «influenza española» de 1918-19, y que ha contribuido genéticamente a los virus causantes de las pandemias de 1957 y 1968, así como a los eventos tipo pandemia de 1947, 1951, 1997 y 2003. Además, el A(H1N1) de 1918 fue transmitido de humanos a cerdos, dando lugar al H1N1 porcino clásico de Norteamérica, el cual también donó genes al actual virus de influenza humana A(H1N1) a través de su antecesor directo, el A(H1N2) porcino de triple reacomodo¹⁰.

Uno de los principales cuestionamientos ha sido el origen del nuevo virus de influenza. Si bien los primeros

casos de humanos enfermos de la pandemia del 2009 se describieron en la región central de México, en 1998 se identificó un virus nuevo de triple reacomodo en cerdos llamado A(H1N2) porcino, el cual incluía en su genoma cinco segmentos del A(H1N1) clásico de Norteamérica. En 2005, este virus se aisló en un paciente masculino de 17 años de Wisconsin, Estados Unidos, con enfermedad respiratoria aguda grave y antecedente de exposición a cerdos. Posteriormente se notificaron 10 casos adicionales sin asociación epidemiológica entre ellos, todos con historia de exposición a cerdos¹¹. El actual A(H1N1) está genéticamente relacionado con ese virus porcino norteamericano, al que se agregaron segmentos genómicos de virus porcino euroasiático, así como genes de influenza humana¹².

A lo largo de los meses que ha durado la circulación del nuevo A(H1N1) en el mundo, las autoridades sanitarias han intentado caracterizar la enfermedad para entender su comportamiento, y diseñar estrategias de prevención y control. A pesar de la facilidad genética que tienen los virus de la influenza para cambiar y adaptarse, el curso de la pandemia, de acuerdo con los reportes de distintos países, demuestra una cierta homogeneidad en la presentación de los casos.

Al igual que lo que se ha descrito para la influenza estacional, la versión pandémica ocasionada por el A(H1N1) tiene un periodo de incubación de uno a siete días, y el grupo de edad mayormente afectado es el de 12 a 17 años, a pesar de que se han presentado casos en todos los grupos etéreos¹³.

Un dato de gran importancia para las acciones de prevención consiste en conocer el periodo durante el cual los individuos infectados eliminan el virus, es decir, durante cuántos días los pacientes son contagiosos. De acuerdo con lo que ha sido reportado, los pacientes eliminan el virus desde 24 horas antes del inicio de los síntomas, y el 80% de ellos lo sigue haciendo al quinto día del padecimiento. Al décimo día, el 10% de los afectados continúan eliminando el virus. La eliminación prolongada es más frecuente entre niños y pacientes con inmunosupresión¹³.

De igual manera, la sintomatología reportada en todo el mundo refleja cierta homogeneidad de la enfermedad, siendo la tos, la fiebre y la cefalea los síntomas que con más frecuencia se detectan. Al igual que lo observado en los casos de influenza en humanos por virus de influenza porcina, en los infectados con el A(H1N1) se ha referido con cierta frecuencia la presencia de diarrea^{11,13}.

La mayor parte de quienes han requerido ser hospitalizados por complicaciones de la influenza son

los pacientes con antecedentes de asma, EPOC, inmunosupresión, diabetes, enfermedad cardíaca crónica y obesidad. En el caso de esta última se desconocen los mecanismos por medio de los cuales se generan las complicaciones graves¹³.

Los pacientes que han sido ingresados en Unidades de Terapia Intensiva con mayor frecuencia son los que cursan con hipoxia grave y presentan radiografías de tórax con infiltrados alveolares diseminados bilaterales¹³.

En resumen, se han identificado como grupos de mayor riesgo de complicaciones y defunción: niños menores de cinco años, adultos mayores de 65, mujeres embarazadas, enfermos crónicos principalmente con afectaciones cardiovasculares, pulmonares y/o metabólicas, pacientes inmunocomprometidos e individuos obesos (aquellos con índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$)¹³.

La información internacional compilada por la OMS refleja la relativa facilidad con la que las condiciones actuales del planeta facilitan la diseminación de las enfermedades a todos los continentes y países. Si bien a finales de abril de 2009 la enfermedad había sido detectada únicamente en Norteamérica y escasos países de Europa, para el mes de febrero de 2010 la influenza A(H1N1) se había detectado en todos los países con distintos grados de gravedad. En total, 211 países han notificado casos y al menos se han confirmado 15,174 defunciones por laboratorio^{14,15}.

De acuerdo con la información epidemiológica, la actividad pandémica comenzó a disminuir en la zona templada del hemisferio norte desde los meses de octubre y noviembre de 2009, persistiendo zonas activas con transmisión limitada en el norte de África, Europa Oriental, medio y lejano Oriente, y sur y sureste de Asia. En las zonas templadas del hemisferio sur hay ausencia de transmisión sostenida¹⁵.

Por otro lado, la vigilancia virológica ha revelado que el virus de influenza pandémica A(H1N1) de 2009 ha reemplazado a la mayor parte de las cepas de influenza circulantes a nivel mundial, convirtiéndose en la cepa predominante¹⁵.

El decir que la vacunación es el medio más efectivo de prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas con influenza es un concepto ampliamente aceptado; sin embargo, las características de variabilidad genética del virus de la influenza complican las estrategias de vacunación, provocando que cada año se tenga que formular una nueva vacuna y que la población tenga que recibir el biológico una vez al año. Esas mismas características del virus impiden desarrollar vacunas *a priori*, es decir, es necesario contar con el

virus para elaborar el biológico, lo que retrasa la producción de vacunas contra cepas emergentes¹⁶.

Actualmente se cuenta ya con una vacuna efectiva y segura contra la influenza A(H1N1), la cual está siendo aplicada en países de todo el mundo, con lo que se espera se pueda cortar con efectividad la transmisión de la enfermedad. La vacuna se elaboró con la cepa A/California/07/2009 (H1N1)¹⁷ y se han reportado niveles de seroconversión del 80 al 96% en individuos de 18 a 64 años de edad con una sola dosis¹⁸.

A pesar de la disponibilidad de la vacuna específica, es necesario enfatizar que la vacunación no debe sustituir las medidas de prevención y de distanciamiento social. Es fundamental que la población siga poniendo en práctica acciones como la etiqueta del estornudo y tos, el lavado adecuado, constante y continuo de manos, el uso frecuente de alcohol-gel, y el aislamiento voluntario de los enfermos, evitando acudir al trabajo, la escuela u otros sitios públicos cuando se está padeciendo un cuadro de infección de vías aéreas¹⁹.

La práctica de estas medidas no solo protegerá a la población contra la influenza estacional o pandémica, sino también contribuirá a prevenir la ocurrencia de otras enfermedades infecciosas tanto de vías aéreas como digestivas.

En el estudio de la emergencia o reemergencia de las enfermedades existe siempre un factor de incertidumbre, ocasionado principalmente por la participación del azar en los cambios adaptativos de los agentes infecciosos. Actualmente se mantiene la pregunta sobre la posibilidad de que el A(H1N1) se vuelva más virulento, tal como ocurrió con las olas subsecuentes de la pandemia de 1918. En estos momentos no hay evidencia que apunte a que este fenómeno esté ocurriendo, y las diferencias de gravedad observadas en distintas regiones del mundo se asocian más a situaciones socioeconómicas y de acceso a servicios de salud que a variabilidad en la virulencia del agente^{15,20}.

El otro aspecto de cambio en cuanto al virus de la influenza es su facilidad para adquirir resistencia a los antivirales. En los primeros meses de la pandemia de 2009 los reportes de laboratorio indicaban que el A(H1N1) era susceptible a los inhibidores de la neuraminidasa, aunque resistente a los adamantanos²¹. En septiembre se publicaron los primeros reportes en Dinamarca, Hong Kong, Japón, Canadá y Estados Unidos, de resistencia esporádica del virus al oseltamivir asociada con una mutación en la posición 275 del gen de la neuraminidasa. A pesar de la mutación, el virus mantiene su susceptibilidad al zanamivir. Cabe señalar que en la mayor parte de los casos la generación de

resistencia se ha asociado al uso del oseltamivir para quimioprofilaxis preexposición, o por su uso a dosis subterapéuticas^{22,23}.

A casi un año de distancia de la detección del inicio de la primera pandemia de influenza del siglo XXI, existe la evidencia de que se trata de un evento científicamente bien documentado en el que la emergencia y diseminación de un nuevo virus ha causado un patrón epidemiológico inusual en el mundo.

La ocurrencia de esta pandemia de influenza A(H1N1) ha constituido un gran reto para los países y la comunidad global, pero también una gran oportunidad de aprendizaje y fortalecimiento de la capacidad de respuesta ante emergencias de salud pública de carácter global.

La respuesta ha demostrado una gran capacidad de cooperación y coordinación internacional, pero queda mucho por aprender sobre cómo enfrentar estas amenazas de manera efectiva.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - México, March-April 2009. *MMWR*. 2009;58(Dispatch):1-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children - Southern California, March-April 2009. *MMWR*. 2009;58:400-2.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus - United States and Other Countries, April 28, 2009. *MMWR*. 2009;58:431-3.
- Kuri-Morales P, Betancourt-Cravioto M, Velázquez-Monroy O, Álvarez-Lucas C, Tapia-Conyer R. Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud Pública Mex*. 2006 Jan-Feb;48(1):72-9.
- World Health Organization. Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan, 25 April 2009. www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090425/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- World Health Organization. Statement to the press by WHO Director-General, Dr. Margaret Chan, 11 June 2009. www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- World Health Organization. Fact sheet No. 211. Influenza (Seasonal). April, 2009. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Flu (Influenza). October, 2008. www.niaid.nih.gov/topics/flu/understandingflu/pages/definitionoverview.aspx. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. 8 February, 2010. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_02_08/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *NEJM*. 2009;361(3):225-9.
- Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, et. al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1470-2.
- Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, et. al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009;459:1122-6.
- Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clin Proc Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):64-76.
- World Health Organization. Swine influenza - Update 3. 27 April 2009. www.who.int/csr/don/2009_04_27/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- World Health Organization. Swine Influenza - Update 86. 5 February 2010. www.who.int/csr/don/2010_01_29/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- World Health Organization. Safety of pandemic vaccines. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_safety_vaccines_20090805/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- World Health Organization. Status of candidate vaccine virus development for the current Influenza A(H1N1) virus. 8 May 2009. www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/vaccine_virus_development/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.
- Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2009;361:2405-13.
- Franco-Paredes C, Carrasco P, Santos-Preciado JI. The first influenza pandemic in the new millennium: lessons learned hitherto for current control efforts and overall pandemic preparedness. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2009;7:2-8.
- Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):e10-20.
- CDC. Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR*. 2009;58:433-5.
- Cheng PKC, To APC, Leung TWC, Leung PCK, Lee CWC, Lim WWL. Oseltamivir- and amantadine-resistant influenza virus A (H1N1). *Emerg Infect Dis*. 2010 January;16(1):155-6.
- World Health Organization. Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1. July, 2009. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/index.html. Consultado el 8 de febrero de 2010.