

¿Sustituirá la influenza A H1N1 a cepas antiguas de influenza estacional?

LUIS FIDEL AVENDAÑO⁽¹⁾

La relevancia de los virus influenza se resume en tres aspectos: 1) constituyen un modelo paradigmático de virus con capacidad de variación, fenómeno que conlleva una evasión de la respuesta inmune; 2) su forma epidémica/pandémica de presentación ha obligado a la OMS a desarrollar una red de vigilancia mundial para enfrentar su problemática; 3) el necesario desarrollo de vacunas y antivirales, como principales herramientas para su control, constituye un desafío permanente para la ciencia y la tecnología

Por eso, es necesario conocer con cierto detalle la biología de los virus influenza para entender la emergencia de la pandemia que hoy nos preocupa. La amenaza permanente de emergencia de pandemias -SARS en 2002, influenza aviar H5N1 en 1997- ha obligado a la humanidad a coordinarse. Hemos visto a científicos colaborando en lugar de competir, a clínicos y epidemiólogos compartiendo información y a políticos apoyando y financiando las medidas sanitarias. A continuación me referiré a cuatro aspectos: la biología de los virus influenza, la historia de las pandemias, la patogenia de la infección nivel del individuo y la situación de la nueva pandemia actual.

Biología de los virus influenza

Los virus influenza, de la familia Orthomyxoviridae, tienen como única misión en el mundo la de sobrevivir como especie. El término myxo (del griego myxa, que significa mucus) realza la afinidad viral por mucopolisacáridos y glicoproteínas, en particular por células que contienen ácido siálico en sus receptores. Están constituidos por un genoma segmentado de ARN de polaridad negativa de 13.600 bases, una nucleo-

cápsula de simetría helicoidal conformada por las proteínas que rodean cada uno de los segmentos, y un manto donde destacan las glicoproteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Además, la partícula viral contiene ARN polimerasas, enzimas indispensables para iniciar el proceso de replicación viral.

Por reactividad de antígenos internos de la nucleoproteína (NP) y de la matriz (M1) -tanto mediante técnicas rápidas de inmunodiagnóstico (ELISA, inmunofluorescencia, inmunocromatografía) como moleculares (RT-PCR)- se distinguen 3 tipos de virus influenza (A, B y C), que tienen varias diferencias entre ellos. Los virus A se han aislado en muchas especies animales, mientras las B y C sólo en humanos; las glicoproteínas de superficie del virus A tienen mucha más variabilidad antigénica que las del B y C; los genomas de los virus A y B codifican 10 proteínas en sus 8 segmentos, mientras que los virus C tienen 7 segmentos. Los 8 segmentos de los tipos A y B codifican las siguientes proteínas estructurales y no estructurales (NS) del virus: PB2, PB1, PA (P= polimerasa), HA, NP (nucleoproteína), NA, M1-M2 (M= matriz) y NS1-NS2. Las ARN polimerasas (ARN dependientes) constituyen la maquinaria replicativa viral. En el manto viral emergen aproximadamente 500 glicoproteínas: HA y NA. La HA es la más abundante (80%), tiene forma de un bastón y -además de ser el principal antígeno inductor de anticuerpos neutralizantes- cumple dos funciones en la replicación viral: a) unión durante la adsorción viral a receptores celulares con ácido siálico y b) durante la penetración viral es cortada por enzimas, generando un péptido (HA1) que promueve

⁽¹⁾ Programa de Virología. ICBM.Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Independencia 939. Santiago. Chile. lavendan@med.uchile.cl

la fusión del manto viral con la membrana de la vacuola de endocítica, permitiendo la liberación del ARN con el complejo de polimerasas hacia el citoplasma y su traslado al núcleo celular. El nombre de hemaglutinina deriva de su capacidad de aglutinar glóbulos rojos de diversas especies animales, fenómeno que se utiliza para diagnóstico y clasificación de las cepas de influenza. La neuraminidasa es una proteína en forma de callampa y cumple la importante función de cortar la unión del residuo de ácido siálico de las glicoproteínas virales y celulares durante la salida del virus, permitiendo la liberación de partículas virales al medio extracelular. También cumple esta función durante la entrada al organismo, liberando al virus de las secreciones de la mucosa respiratoria y permitiendo su adsorción al epitelio (Figura 1).

En la nomenclatura de los virus influenza se especifican el tipo de virus (A, B), el lugar de origen de la cepa, el número y año de aislamiento de la cepa en el laboratorio y el subtipo de A (H y N). Cuando el origen es animal, se especifica junto al tipo viral. Ej. A /Sydney/05/97(H3N2); A sw/New Jersey/76 (Hsw1N1) (ver Tabla 2).

Variación genética

Existen dos mecanismos responsables de la variación antigénica, observada especialmente en virus influenza A. Primero, las ARN polimerasas (ARN dependientes) constituyen la maquinaria replicativa viral y se estima que durante la transcripción del ARN cometen un error cada 10.000 bases, sin que exista posteriormente un proceso reparativo, como ocurre en la replicación del ADN. Estas variaciones menores (drift) pueden derivar en cambios de polipéptidos de las proteínas estructurales, especialmente de las hemaglutininas. De la acumulación de estas mutaciones puntuales, 2 a 3 sustituciones cada año, pueden resultar nuevas cepas con capacidad infectiva, las que en 3 a 5 años pueden predominar y representar variantes contra las cuales la población local tiene sólo inmunidad parcial. Este fenómeno es el que la OMS soslaya periódicamente recomendando nuevas fórmulas

Tabla 1. Origen y lugar de los intentos -exitosos o no- de los virus de animales de afectar al hombre.

Año	Subtipo	Lugar de detección	Origen
1918	N1N1	Española (USA)	aviar
1957	H2N2	Asiática (China)	aviar, por cerdo
1968	H3N2	Hong Kong (China)	aviar, por cerdo
1976	Hsw1N1	Fort Dix - USA	cerdo
1977	H1N1	Rusa (China)	aviar
1995	H7N7	Inglaterra	aviar
1997	H5N1	Hong Kong (China)	aviar
1999	H9N2	Hong Kong (China)	aviar
2002	H7N2	Virginia (USA)	aviar
2003	H7N7	Holanda	aviar
2003	H9N2	Hong Kong	aviar
2003	H5N1	China, Sud este asiático	aviar
2003	H1N2	Europa, Asia, América	humano
2003	H5N1z	Asia, Africa	aviar
2003	H7N2	Nueva York (USA)	aviar
2004	H7N3	Canadá	aviar
2004	HG5N1	Tailandia, Vietnam	aviar
2004	H10N7	Egipto	aviar
2009	Hsw1N1	Norteamérica	cerdo

para la confección de vacunas. El segundo mecanismo de variación se basa en dos hechos biológicos relevantes: la fragmentación del genoma viral y la existencia de reservorio animal de virus influenza A. En efecto, el hospedero natural del virus son las aves acuáticas silvestres (patos, gansos, playeras, gaviotas y otras). En ellas el virus se multiplica en los sistemas digestivo y respiratorio y el virus se disemina eficientemente por las deposiciones, pudiendo contagiar otras aves silvestres y domésticas (pollos, pavos, patos), mamíferos acuáticos (focas, ballenas) y terrestres (hombres, caballos, vacunos, felinos, cerdos). En aves se han encontrado todas las variedades de HA (1 a 16) y de NA (1 a 9), pero sólo las cepas con HA 1 a 3 y NA 1-2 se han adaptado al hombre. Existe una "barrera de especie" -dependiente de algunos aminoácidos de las HA (receptor binding sites) encargados de la unión específica a los receptores celulares con ácido siálico- que dificulta la replicación viral en hospederos de otras especies.

Tabla 2. Formulación OMS de vacunas contra influenza aplicadas en Chile, 1990-2009.

	A H1N1	A H3 N2	Predomina	B
1990	Taiwan/1/86	Shanghai/11/87		Yamagata/16/88
1991	Taiwan/1/86	Shanghai/16/89		Yamagata/16/88
1992	Taiwan/1/86	Beijing/353/89		B/Panama/45/90
1993	Texas/36/91	Beijing/353/89		B/Panama/45/90
1994	Texas/36/91	Beijing/32/92		B/Panama/45/90
1995	Singapore/6/86	Johannesburg/33/94		Beijing /184/ 93
1996	Singapore/6/86	Johannesburg/33/94		Beijing /184/ 93
1997	Bayern /7/ 95	A/Wuhan/359/95		Beijing /184/ 93
1998	Bayern /7/ 95	Bayern /7/ 95	H3N2	Beijing /184/ 93
1999	Beijing/262/95	Sydney /5/97	H3N2	Beijing /184/ 93
2000	New Caledonia /20/99	Sydney /5/97	H1N1	Beijing /184/93
2001	New Caledonia /20/99	Moscow/10/99	H3N2	Sichuan /379/99
2002	New Caledonia /20/99	Moscow/10/99	H1N1	Sichuan /379/99
2003	New Caledonia /20/99	Moscow/10/99	H3N2	Hong Kong/330/01
2004	New Caledonia /20/99	FUJIAN/411/02	H3N2	Hong Kong/330/01
2005	New Caledonia /20/99	California/7/04	H3N2	California/7/04
2006	New Caledonia /20/99	California/7/04	H1N1	Malaysia/2506/04
2007	New Caledonia /20/99	Wisconsin/67/05	H3n2	Malaysia/2506/04
2008	Solomon Islands/3/06	/Brisbane/10/ 07	H1N1	Florida/4/2006
2009	Brisbane /59/07	/Brisbane/10/ 07	Hsw1N1	Florida/4/2006

Esta puede romperse excepcionalmente y un virus de ave infectar a un ser humano como ha ocurrido en la pandemia de 1918 (H1N1) y en brotes limitados de influenza aviar (H5N1, H7N7). La transmisión desde un animal al ser humano podría hacerse también a través de un huésped intermediario que sufra la infección simultánea por virus de distinto origen y que durante la replicación experimente un "reordenamiento" (shift) entre segmentos de los virus infectantes. El cerdo habría cumplido este papel en las pandemias de 1957 (H2N2) y 1968 (H3N2), las que se originaron en China, donde el contacto estrecho con animales doméstico es habitual^{1,2}.

Debemos recordar que las aves son muy anteriores al hombre sobre la tierra, pues tienen no menos de 35 millones de años, mientras el ser humano sólo 6 a 8; los virus son más antiguos aún, tal vez 2.000 millones de años, y su capacidad de adaptarse a cambios ambientales y de hospederos representa una estrategia de sobrevivencia difícil de vencer.

Epidemiología

Los virus influenza han producido epidemias en todo el mundo y ocasionalmente pandemias cuyo origen ha sido predominantemente en Asia, en China. La pandemia ocurrida en 1918 (H1N1), durante la primera guerra mundial, produjo entre 20 y 40 millones de muertes y la originó una cepa aviar que se transmitió directamente al hospedero humano. Las otras tres pandemias han tenido claramente su origen en Asia y se han generado por cepas con mezcla de virus de aves y humanos (shifts), excepto la reemergente de 1977 (gripe rusa, H1N1). En la de 1957 hubo reordenamiento en sólo 3 segmentos (PB1, HA y NA) e implicó 2 millones de muertes. La pandemia de 1968 ocurrió por reordenamiento de dos segmentos (PB1 y HA) y fallecieron cerca de 1.5 millones de personas. El resurgimiento del H1N1 en 1977, posiblemente de una cepa de laboratorio, comprometió a los menores de 20 años, con alrededor de 500.000 muertos. Esta distribución etaria argumenta a favor de una inmunidad

poblacional prolongada ante una infección natural, fenómeno digno de considerar ante la situación actual (Figura 2). En 2009 surgió en Norteamérica la última pandemia por un reordenamiento entre dos cepas de cerdo, con letalidad semejante o inferior a las cepas estacionales anteriores. (Figura 3)^{3,4,5}. Es necesario destacar que las cepas pandémicas H2N2 y H3N2 reemplazaron a las cepas circulantes previamente, lo que plantea la incógnita sobre si la presente pandemia de H1N1 de origen porcino reemplazará o co-circulará con las cepas anteriores.

Tabla 3. Pandemia influenza A sw H1N1 aparecida el 2009 en Norteamérica: algunos hitos.

18-03-2009	Autoridades mexicanas informan un brote de neumonías y muertes en población sana.
22-04-2009	Se confirma en USA su etiología: nuevo virus influenza A H1N1 de origen porcino.
18-06-2009	La OMS contabiliza 44.287 casos en 77 países, con 77 fallecidos (letalidad 0.40%).
21-06-2009	OMS declara pandemia en Nivel 6.
03-07-2009	La OMS contabiliza 94.512 casos en > 120 países, con 429 fallecidos (letalidad 0.45%).
28-07-2009	En Chile se han notificado 342.588 casos de influenza y se han confirmado 104 defunciones (0.3%). Se han hospitalizado 1.126 casos (tasa: 6.7 por 100.000 htes.). Sin embargo, el Servicio de Salud ha entregado 629.410 tratamientos por sospecha de influenza porcina.
06-08-2009	OMS reporta 1.462 muertes en 177.457 casos (0.8%), aclarando que actualmente no se declaran todos los casos en los más de 170 países afectados.

En los períodos no pandémicos circulan cepas humanas con variaciones menores (drifts) contra las que la población tiene inmunidad parcial, provocando epidemias de menor magnitud. Sin embargo, han aparecido algunos brotes de gripe provocados por cepas animales, que afortunadamente no han tenido la capacidad de

diseminarse (Tabla 1).

En 1947 la OMS organizó un sistema de vigilancia de Influenza con el objeto de estudiar su epidemiología y aislar las cepas circulantes para hacer las formulaciones de composición de las vacunas. Actualmente cuenta con una red de centros centinelas en más de 80 países y cuatro centros de referencia (Reino Unido, EEUU, Australia y Japón), donde se analizan las cepas circulantes en todo el mundo en humanos, aves y algunos mamíferos^{6,7}. Estudios genéticos han mostrado que las aves acuáticas silvestres son la fuente original de virus influenza A, y que los virus se habrían transmitido y adaptado a aves terrestres y domésticas, a mamíferos acuáticos (focas, ballenas) y terrestres (humanos, cerdos, equinos).

Patogenia

La fuente de contagio la constituyen casos sintomáticos o subclínicos. La infección se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias emitidas en forma de aerosoles de partículas pequeñas y grandes y depositadas en el ambiente. La puerta de entrada es la vía respiratoria alta, donde el virus se adsorbe mediante la hemaglutinina (ligando) a las células epiteliales que tienen ácido siálico (receptor). Se multiplica y transmite por vecindad, comprometiendo la mucosa respiratoria alta y, pudiendo alcanzar bronquios más finos y el parénquima pulmonar. Como la puerta de entrada constituye el órgano blanco de la infección, el período de incubación es corto de 1 a 3 días, y la gran replicación viral local favorece una alta contagiosidad. Los casos sintomáticos excretan más virus que los subclínicos, por lo que son individualmente más contagiantes. La patogenia de la infección corresponde a una infección localizada del aparato respiratorio, pero hay escape de virus a la sangre, con inducción de una respuesta inmune sistémica en base a producción de inmunoglobulinas G, M y A, además de interferón, interleuquina 6, TNF alfa y otras citoquinas; estas últimas serían responsables de la sintomatología general. La inmunidad adquirida por la infección natural parece ser transitoria y no muy eficiente, considerando la acumulativa

Tabla 4. Tasas de mortalidad y notificación por influenza. Chile 1990-2009.

Años	Muertes por influenza *			Casos notificados		
	Nº	Tasa por 100.000ht	Tasas > 65a	Tasa por 100.000ht	Tasa máxima	Máximo semana
1990	210	1.59	22.48	841		
1991	80	0.6	8.44	695		
1992	61	0.45	6.18	682		
1993	133	0.96	12.99	1.079		
1994	93	0.66	9.09	876		
1995	98	0.66	9.66	972		
1996	126	0.86	11.29	987		
1997	84	0.57	7.35	1.084		
1998	87	0.58	7.03	1.167		20
1999	135	0.89	11.3	1.664	134	23
2000	33	0.21	2.72	1.293	42	26
2001	56	0.36	4.03	1.624		27
2002	16	0.10	1.27		30	33
2003	23	0.14	1.89	515	28.4	30
2004	59	0.37	4.31	913	92	22
2005	29	0.18	1.94	634	62	26
2006	11	0.07	0.82	371	14	28
2007	17	0.1	1.15	372	35	26
2008				458	33	21
2009					194	27

* Fuente: Departamento Estadística e Información en Salud. Minsal. El Vigía 1999 y 2006.

variación antigénica de las cepas circulantes. Sin embargo, el contacto sucesivo con diferentes cepas naturales o vacunas genera una respuesta secundaria de anticuerpos de mayor duración, magnitud y espectro de afinidad (pecado antigénico original). La lesión del epitelio respiratorio comienza a repararse a los tres días, pero puede tardar cuatro semanas. Esta alteración de la barrera mecánica epitelial, unida a cierto grado de depresión inmunológica celular transitoria, podría favorecer la aparición temprana de infecciones bacterianas secundarias.

Aspectos clínicos

La influenza se presenta como una infección respiratoria "febril" que súbitamente afecta a la población de niños y adultos, por seis a diez semanas. El cuadro típico consiste en aparición de fiebre, tos seca, cefalea, dolores osteomus-

culares y odinofagia, a veces con vómitos y diarrea, especialmente en niños. La recuperación es gradual y demora alrededor de una semana

El diagnóstico es clínico y epidemiológico, pero se puede confirmar con exámenes virológicos. Se dispone comercialmente de una variedad de técnicas de inmunodiagnóstico - inmunofluorescencia, ELISA, inmunocromatografía- que detectan antígenos profundos y definen el tipo A o B. Son las más utilizadas, porque tienen buena sensibilidad y especificidad, y demoran menos de 2 horas⁸. Las cepas detectadas se pueden caracterizar por reacción de la polimerasa en cadena diferenciando las secuencias génicas de cepas humanas y animales. La OMS se responsabiliza normalmente de la caracterización de las cepas de influenza que circulan en el mundo.

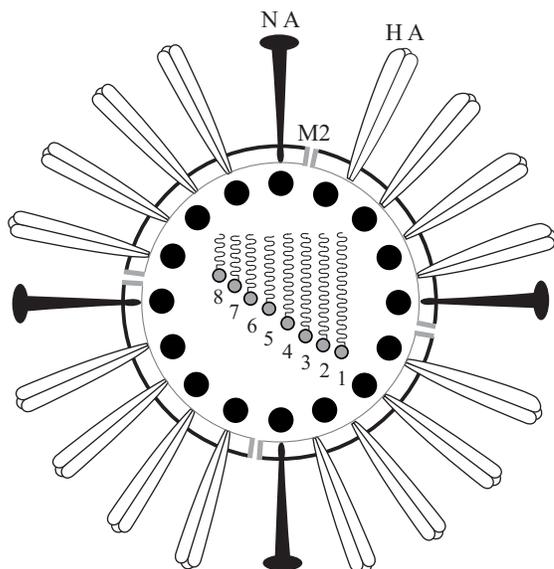


Figura 1. Esquema del virus influenza. Las glicoproteínas de superficie HA y NA emergen desde el manto, que presenta poros (proteína M2). La proteína M1 (círculos negros) conforma la matriz. Los 8 espirales interiores corresponden al ARN segmentado cubierto por las proteínas NP. El complejo de ARN polimerasa viral (PB2, PB1, PA) corresponde a los círculos grises al extremo de cada segmento. (Esquema confeccionado por Tita Avendaño).

Profilaxis y tratamiento

La alta contagiosidad de la influenza y la presencia de casos subclínicos hacen poco efectivas las medidas de aislamiento. La prevención más efectiva se logra con el uso de vacunas dirigidas a la población de riesgo de sufrir infecciones graves⁹. La OMS hace anualmente la recomendación de la composición de la vacuna, acorde con las variantes circulantes. Como desde 1977 circulan dos subtipos de influenza (A H3N2 y H1N1), la vacuna debe contener ambos subtipos, además del tipo B (Tabla 2).

La vacuna se prepara en embrión de pollo y su producción industrial masiva requiere varios meses, lo que dificulta la rápida producción de vacunas. La inmunidad dura alrededor de un año, por lo que es necesario revacunar todos los años. Las vacunas actuales tienen pocos efectos colaterales y una efectividad sobre el 70% en prevenir infecciones graves. La recomendación sobre la población que debe vacunarse ha ido

creciendo. La prioridad es la población con riesgo de gravedad: mayores de 60 años, portadores de enfermedades crónicas metabólicas, pulmonares, cardíacas, renales, inmunosuprimidos y otras; a esto deben agregarse las personas encargadas del cuidado de ellos (personal de salud y de asilos, contactos familiares, etc.); últimamente se han incluido las embarazadas y los lactantes de 6 a 24 meses de edad⁹. Hay bastante evidencia de que la vacunación de la población escolar y preescolar puede disminuir la magnitud de las epidemias, pero es difícil de implementar, pues implica inmunizar todos los años a esa población^{10,11}. En USA ya se estableció la vacunación entre 6 meses y 18 años para el 2010. Si bien hay vacunas con cepas vivas atenuadas en uso en la Unión Soviética desde hace más de 20 años, en Occidente recién se están licenciando vacunas con virus atenuados vía inhalatoria y estarán pronto comercialmente disponibles.

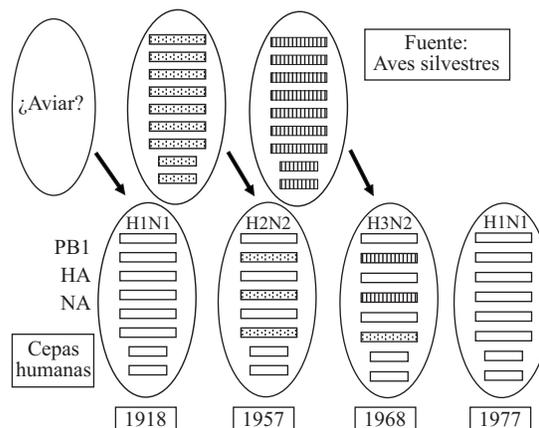


Figura 2. Origen molecular de pandemias del siglo XX. Todas tendrían un origen aviar. Tanto las cepas aviarias como las denominadas humanas han ido variando paralelamente, de modo que los segmentos genómicos pueden ser distintos. Curiosamente, la cepa H1N1 de 1977 es “demasiado” semejante a la circulante antes de 1957.

Existen dos tipos de antivirales para el tratamiento y prevención de la influenza que actúan por mecanismos diferentes. El uso en profilaxis tiene efectividad limitada y es difícil de implementarla por largo plazo. La efectividad terapéutica disminuye drásticamente si el tratamiento se inicia después del segundo día

de aparición de los síntomas, por lo que el diagnóstico viral rápido es de gran ayuda. Las drogas amantadina (Prayanol®) y rimantadina actúan en la fase de penetración viral interfiriendo la acidificación viral necesaria para la fusión del manto con la membrana de la vesícula endocítica, impidiendo su apertura y la consiguiente liberación del ARN viral. Son activas sólo contra virus influenza A y frecuentemente aparecen cepas resistentes. En EE.UU. se ha descrito la circulación de cepas H3N2 con resistencia primaria sobre 90%¹². Se usa en dosis de 200 mg/día (6mg/kg/día en niños).

En la década del 90 se desarrollaron dos drogas análogas del ácido siálico, inhibidores por competencia de la neuraminidasa, que actúan interfiriendo su acción en la liberación de los virus¹³. Son efectivos contra tipos A y B y se administran vía oral (oseltamivir) o inhalatoria (zanamivir). El oseltamivir (Tamiflu®, Rimivat® y Euvirax®) se recomienda administrar sobre 12 años de edad en dosis de 75mg cada 12 hrs por 5 días, antes de las 48 hrs. de iniciados los síntomas; en profilaxis de contactos se recomienda 75 mg/día por 7 días. En niños mayores de un año se usa en forma de suspensión (60mg/5ml) en dosis de 2mg/kg cada 12 hrs.; en prevención de contactos se usan 30-60 mg/día por 10 días. Si bien acortan la fiebre y la excreción viral en dos días, no se ha demostrado que prevengan complicaciones graves como neumonía o reactivaciones de enfermedades pulmonares crónicas.

Situación actual: pandemia de 2009

La OMS ha establecido que para declarar la emergencia de una pandemia se requieren 3 requisitos:

1) La emergencia de un agente nuevo: ya no hay duda que la nueva cepa influenza AH1N1 es de origen porcino y no estaba circulando antes en cerdos ni en humanos.

2) Que cause enfermedad grave: los primeros reportes hablaban de 150 muertos en México. Con el mejor estudio epidemiológico y la certificación de laboratorio, esa cifra bajó a menos de 20. En la actualidad, la nueva cepa parece

ser igual o menos letal que las cepas estacionales prevalentes en años anteriores. La letalidad en el mundo al 6-07-2009, es de 429/94.512 casos (0.45%).

3) Que se extienda sobre países de más de una región geográfica de la OMS. Actualmente ha comprometido a más de 120 países y la letalidad informada de los países a la OMS varía entre 2.4 y 0%. Estas cifras provisionarias deben considerarse máximas, pues si bien el numerador de casos fallecidos es fácil de contabilizar, el número de infectados es desconocido (Tabla 3).

Hay muchas incógnitas sobre la evolución de esta pandemia. Ahora que está afectando en invierno al hemisferio sur, es de esperar que se manifieste en toda su magnitud, pues su comienzo fue en época cálida en el norte. Habrá que observar objetivamente la evolución de esta pandemia, pues los parámetros de comparación con las anteriores han sufrido cambios.

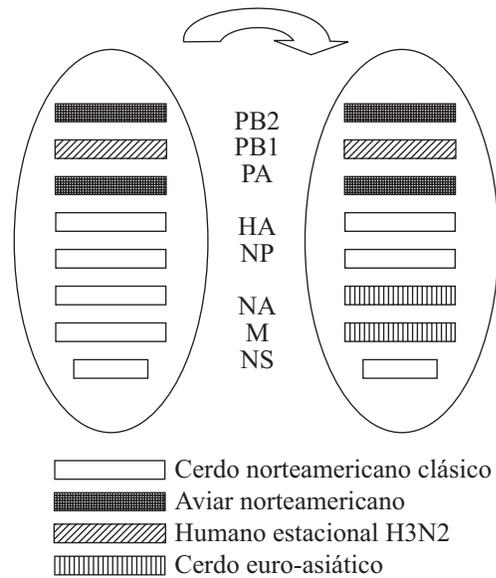


Figura 3. Reordenamiento entre dos cepas de influenza A H1N1 porcina. Fue el origen de la cepa pandémica 2009. Los segmentos 6 y 7 correspondientes a NA y M de cerdo euro-asiático se agregaron a la cepa prevalente en porcinos en norteamérica, resultando una cepa con capacidad de propagarse entre seres humanos: AswH1N1 (SO-IV).

Es posible que la tasa de notificación sea mayor ahora por la alerta mundial y por el interés de la prensa en estar en "la punta de la noticia"; la profusa administración en Chile del antiviral oseltamivir también aumenta la demanda de atención y las notificaciones. El esfuerzo de la OMS por "contener" la evolución de la pandemia conlleva un llamado de alerta que también influye en el comportamiento de la población. El estudio de cada caso grave y fallecido permitirá conocer mejor su impacto, pero dificultará la comparación con años anteriores en los que no se contaba con este interés y capacidad. Tal vez las mediciones de morbilidad en centros centinelas puedan permitir una comparación más real, no obstante que también la demanda del público puede estar influenciada por el momento mediático actual. Si se considera a cada enfermedad infecciosa como una pirámide, donde el vértice son los fallecidos y la base los casos asintomáticos o leves, la comparación del número de muertos puede ser una medición más objetiva.

Chile se ha caracterizado por la eficiencia de la Salud Pública y por la vigilancia adecuada de muchas patologías¹⁴. Aunque en influenza hay información incompleta, se pueden hacer algunas proyecciones. El 2000 cambió la Notificación de Enfermedades Obligatorias y el 2002 se implementaron 23 Centros Centinelas de Vigilancia de influenza; el 2006 aumentó a

38, en establecimientos de atención primaria. Además se organizaron 17 laboratorios para confirmación diagnóstica por inmunofluorescencia. El Ministerio de Salud ha implementado "Campañas de Invierno" incrementando exitosamente la vacunación contra influenza en los grupos de riesgo de gravedad (ancianos, enfermos crónicos y otros), con lo que ha disminuido la mortalidad por influenza (Tablas 2 y 4).

Históricamente, en Chile los brotes de H3N2 han tenido más impacto que los de H1N1. El recuento de fallecidos en Chile (Tabla 4) y en el mundo confirma que esta pandemia no es más letal que la influenza estacional. Como otros brotes, afecta preferentemente a niños y adultos jóvenes. Ya no es posible contener la expansión de la pandemia (Figura 4), pero es posible que se alcance a preparar vacuna para usar a fin del 2009 en el hemisferio norte. Para lograr reducir la pandemia tendrían que vacunarse, además de las poblaciones tradicionales, los niños hasta los 18 años.

El futuro lo decidirán los virus influenza, no el hombre ¿El virus AH1N1 porcino reemplazará a los anteriores o circulará simultáneamente con ellos? Si reaparece el virus estacional H3N2, seguramente el público exigirá diagnóstico rápido, oseltamivir y extensión de la vacuna a escolares y adultos jóvenes ¿Por qué no?

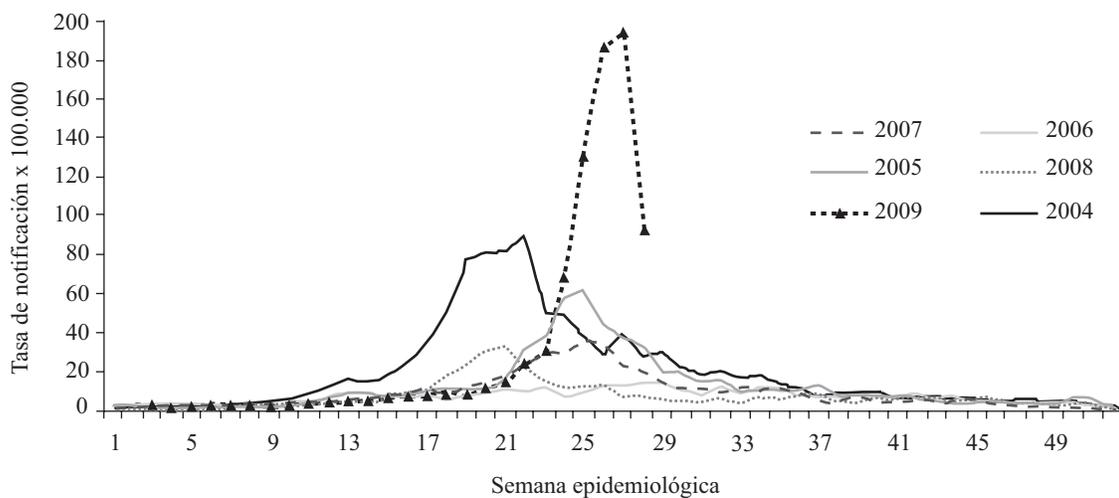


Figura 4. Tasa de notificación de enfermedad tipo influenza. Vigilancia Centinela. Chile, 2004 - 2009 (Sem. 28).

REFERENCIAS

1. BELSHE R B. The origen of pandemic influenza - lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2209-11.
2. MONTO AS. The threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005;352 (4):323-5.
3. BELSHE R M. Implications of the Emergence of a Novel H1 Influenza Virus. www.nejm.org on May 10, 2009.
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Pandemic Influenza. <http://www.cdc.gov/flu/pandemic/es/>
5. Zimmer SM, Burke DS. Historical Perspective- Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-85.
6. <http://www.pandemia.cl>
7. <http://epi.minsal.cl/>
8. LAGOS R, AVENDAÑO LF, LEVINE M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus en niños ambulatorios con infecciones agudas respiratorias. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1063-72.
9. BALTIMORE R S, JENSON H B. New recommendation for influenza vaccination for children and pregnant women. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 74-76.
10. PIEDRA PA, YAN L, KOTLOFF K, ET AL. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110 (4): 662-672.
11. REICHERT TA, SUGAYA N, FEDSON DS et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2002; 344:889-896
12. HAYDEN FG. Antiviral resistance in influenza viruses. - implications for management and pandemic response. *N Engl J Med* 2006; 354 (8):785-788.
13. LAVER WG, BISCHOFBERGER N, WEBSTER RG. Inactivación de los virus de la gripe. *Scientific American* (Edición española) Marzo 1999:58-67.
14. <http://epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/elvigia.htm>.

Usted puede comentar éste y otros artículos publicados en la Revista Chilena de Salud Pública, enviando un correo electrónico a revistasp@med.uchile.cl