

## ¿Crónica de una pandemia anunciada?

### *Chronicle of an announced pandemic?*

*In the last years our country has been affected by several outbreaks of infectious diseases such as Cholera and Hanta virus and recently, by pathogens associated to red tide. Chile was able to manage those emergencies using the local health system. The new threat that may emerge and could eventually overcome that capacity, is the possible H5N1 influenza virus outbreak. Influenza is responsible for the most destructive pandemic, the Spanish influenza, that killed over 40 million individuals in 1918. The new influenza strain (H5N1) is at present endemic in poultry in Asia and has been associated to human fatal cases in Hong Kong and Vietnam. Even though this strain is not able yet to be transmitted among humans, evidence has accumulated that such ability could be reached by the new strain, since it was already detected in pigs. That particular evidence may indicate that the virus could adapt to infect humans, since a similar situation was observed in several of the influenza pandemics. The World Health Organization set a "task force" to develop a strategy that may help to control the virus spread. Several countries are already stocking anti-flu drugs and others are developing new vaccine that are currently been assayed in human volunteers. It is possible that we may have a vaccine before the outbreak; this development is even faster than for SARS. The mayor question to be addressed for developing countries is: What will be done if we do not have the vaccine on time? (Rev Méd Chile 2005; 133: 999-1001).*

**(Key Words:** *Influenza virus; Orthomyxoviridae; Viral vaccines*)

En los últimos años nuestro país ha sido afectado por varios brotes de agentes infecciosos relativamente poco habituales como el de cólera en Perú, al final de los 90, y los de virus hanta. Debe agregarse a éstos los de dinoflagelados asociado a la «marea roja» y recientemente por intoxicaciones por mariscos contaminados con *Vibrio parahaemolyticus*. Estos casos nos permiten sacar algunas conclusiones. La primera es la capacidad que tienen los servicios de salud locales para enfrentar la emergencia con bastante éxito, aun con medios precarios que permitieron circunscribir el brote a un área definida. Segundo, una cultura a nivel de la población en la que las medidas diseñadas por la autoridad sanitaria fueron acogidas por la gran mayoría de la población. Tercero, la existencia de una comunidad científica capaz de aportar información para diseñar estrategias para su diagnóstico.

Sin embargo, la nueva amenaza que se está fraguando en Asia sobrepasa medidas como las anteriores. La denominada influenza aviar o también H5N1 por las propiedades antigénicas de dos de las proteínas de superficie del virus influenza, la hemoaglutinina y la neuraminidasa, es una amenaza que puede concretarse en un futuro inmediato. Incluso se habla de que 20% de la población mundial será infectada, de los cuales posiblemente 30 millones sean hospitalizados y al menos 25% pueden morir<sup>1</sup>. ¿Cuáles son las razones que permiten hacer una afirmación tan dramática que incluso llevó a la Organización Mundial de la Salud a crear una «fuerza de tarea» para diseñar estrategias para enfrentarla?<sup>2</sup>.

La primera, es la experiencia previa de pandemias producidas por el virus de la influenza que han significado mortalidades superiores a los 40 millones, como fue el caso de la denominada

influenza española o H1N1 y de mortalidades menores pero superiores a un millón en 1957 de la cepa denominada «asiática» o H2N2, o en 1968 por la cepa H3N2 o de «Hong Kong» que causó algo más de 750 mil muertes. Es curioso, pero estas pandemias suceden con cierta regularidad: cada 20 años. Si consideramos que la última fue en 1977, con una variante del tipo H1N1 que fue relativamente suave, quiere decir que estamos dentro de ese plazo.

La segunda razón que permite hacer esta afirmación es que ya apareció esta variante H5N1 en aves<sup>3</sup>. Sin duda éste es el antecedente más claro de la cercanía de la nueva pandemia, ya que las pandemias de 1918, 1957 y 1968 fueron originadas por cepas de aves. Lo más relevante a este respecto es la evidencia de que los 6 casos de muerte en Hong Kong en humanos fueron por contagios con la cepa H5N1 presente en aves de corral, al igual que los 50 casos fatales detectados en el último año en Vietnam donde la cepa H5N1 es endémica en criaderos de pollos. Esto demuestra que pese a la baja transmisibilidad de aves a humanos, cuando esto ocurre se hace con altos índices de mortalidad; por lo tanto existe el primer componente de este cuadro: la virulencia con que es transmitido a humanos. En el caso particular del virus influenza los mecanismos que utiliza el virus para ser virulento no han sido definidos, lo que sí está documentado es la capacidad del virus para evadir la respuesta inmune del huésped: el mecanismo de selección de mutantes por medio del denominado «drift» y la capacidad de producir reordenantes genómicos entre virus influenza con tropismo por distintas especies animales llamado «shift». Los «drift» son los responsables de los cambios en el virus que explican por qué cada año se deben aislar los virus del brote invernal y producir vacunas que permitan otorgar inmunoprotección a la población susceptible. Ya que, conforme a lo indicado, es posible que las variantes dentro de una cepa puedan no ser necesariamente neutralizadas por los anticuerpos producidos contra la cepa del año anterior. Se puede concluir entonces por la alta mortalidad, que la cepa H5N1 no es reconocida por los anticuerpos presentes en la población producto de vacunaciones previas o de infecciones. En consecuencia existe una cepa que puede infectar al ser humano para la cual no tenemos experien-

cia inmune previa y que además es de gran virulencia.

La tercera situación que debe ocurrir para que se desencadene la pandemia es la transmisión del virus entre humanos. Hoy se sabe que la cepa H5N1 se transmite de aves a humanos sólo en forma excepcional pese a existir en los países asiáticos un estrecho contacto con millones de aves de corral. ¿Qué falta, entonces, para que se produzca la pandemia? ¿Qué sucedió en las pandemias anteriores? Aparentemente la transmisión de aves a humanos ocurrió cuando el virus se adaptó al infectar otro animal doméstico que convive con humanos y aves: el cerdo. Este paso intermedio en este animal aparentemente le confiere al virus la capacidad de infectar humanos. Esta adaptación se debe a la capacidad de producir «drift» que puede significar cambios en la hemoaglutinina del virus que es la proteína que no sólo reconoce al receptor en la célula sino que desencadena la fusión de la membrana viral con la celular, evento que permite la entrada del virus a una célula. El receptor del virus influenza no está aún completamente identificado, sin embargo tiene tropismo por alguna glicoproteína característica de los epitelios del sistema respiratorio. Este receptor en el cerdo parece tener algunas características intermedias entre el receptor de aves y humanos, lo que permitiría una más fácil selección de un mutante adecuado para el reconocimiento del receptor del epitelio humano, siendo éste el paso que falta para que una variante de H5N1 de aves pueda transmitirse entre humanos. ¿Cuándo ocurrirá este evento? No se sabe, pero parece que el día se aproxima, en especial cuando recientemente en Indonesia ha sido identificado el virus H5N1 en cerdos en granjas de pequeños agricultores.

Si bien la situación descrita para el caso de la influenza española de 1918 no necesariamente debe repetirse ahora, en especial por los avances en la medicina, existe preocupación en diversos países, los que están tomando medidas para enfrentar el problema. Algunos están almacenando grandes cantidades de drogas que son inhibidores de la actividad neuraminidasa (N), que es una proteína de superficie del virus que permite la liberación de la progenie viral de la célula infectada<sup>4</sup>. Diversas empresas farmacéuticas están empeñadas en aumentar la producción aunque solo

aquellos países desarrollados que hayan tomado las medidas pertinentes podrán proteger su población. Otro camino que se está explorando, en el cual existen ya estudios en voluntarios humanos, es el desarrollo de una vacuna<sup>5,6</sup>. Las preguntas son entonces: ¿quiénes tendrán acceso a ella?, ¿existe capacidad de producción?, ¿quién se arriesgará a producirla, en especial cuando las demandas legales contra compañías productoras de vacunas han aumentado en forma explosiva? Resulta notable la velocidad con que la investigación científica ha enfrentado esta amenaza: antes

de que se produzca la pandemia está la posibilidad de tener una vacuna. Esto supera a lo ocurrido con SARS en que se secuenció el genoma del virus un mes después de ser identificado como el agente causante. Sin embargo surge la pregunta ¿cuál es la estrategia que nuestro país está considerando para esta eventualidad?

**Eugenio Spencer O.**

Laboratorio de Virología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile

REFERENCIAS

1. YUEN KY, WONG SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 189-99.
2. SAMAN G, PATEL M, OLOWOKURE B, ROCES MC, OSHITANI H; WORLD HEALTH ORGANIZATION OUTBREAK RESPONSE TEAM. Rumor surveillance and avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 463-6.
3. NGUYEN DC, UYEKI TM, JADHAO S, MAINES T, SHAW M, MATSUOKA Y ET AL. Isolation and characterization of avian influenza viruses, including highly pathogenic H5N1, from poultry in live bird markets in Hanoi, Vietnam, in 2001. *J Virol* 2005; 79: 4201-12.
4. MACDONALD SJ, CAMERON R, DEMAINE DA, FENTON RJ, FOSTER G, GOWER D ET AL. Dimeric zanamivir conjugates with various linking groups are potent, long-lasting inhibitors of influenza neuraminidase including H5N1 avian influenza. *J Med Chem* 2005; 48: 2964-71.
5. FEDSON DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Public Health Policy* 2005; 26: 4-29.
6. NICOLSON C, MAJOR D, WOOD JM, ROBERTSON JS. Generation of influenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine* 2005; 23: 2943-52.