

La próxima pandemia: ¿estamos preparados?

The next pandemic: Are we ready?

Haroldo José de Matos^{1,2}

¹ Editor Científico da Rev Pan-Amaz Saúde, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

² Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Serviço de Epidemiologia, Setor de Atendimento Médico Unificado, Ananindeua, Pará, Brasil

UNA MIRADA SOBRE LA PANDEMIA DE 1918, 100 AÑOS DESPUÉS

Este año, 2018, completamos 100 años de la más grande pandemia de influenza ya registrada en la historia, la famosa Gripe Española de 1918¹. Aunque conocida como "española", no tuvo origen en España. La primera onda de la epidemia en verdad se detectó en Kansas, en los Estados Unidos. En esa pandemia, llamada de "madre de todas las pandemias"², hay diferentes estimativas de óbitos por la infección, que varían entre los 20 hasta los 50 millones de muertes en todo el mundo. La causa de esa pandemia fue el virus Influenza A (H1N1). Recientemente, este virus fue aislado y secuenciado, siendo revivido³. Todavía hay un gran debate sobre las posibles causas asociadas a la magnitud de la letalidad de este virus. Las posibles explicaciones varían desde una virulencia especial de este H1N1, lo que no se observó en la cepa circulante en la pandemia de 2009, hasta factores del sistema inmune de los huéspedes, seguramente susceptibles.

EL ORIGEN DE LA DIVERSIDAD

Hay dos tipos de cambios en el material genético de la influenza que son una fuente de diversidad del virus, que desafían el sistema inmune animal. Se llaman "deriva" y "salto" antigénicos⁴. La deriva antigénica son pequeñas derivaciones en los genes de la gripe que producen virus que, en la práctica, son muy similares a los virus que los originaron, colocándolos en una posición muy cercana en el árbol filogenético. Estas propiedades antigénicas estrechamente compartidas permiten que el sistema inmunitario los reconozca y responda a este desafío antigénico de manera más o menos efectiva.

Sin embargo, estos pequeños derivados genéticos pueden acumularse con el tiempo y dar lugar a virus que son antigénicamente suficientemente diferentes como para que el sistema inmunitario ya no los reconozca de manera efectiva. Esta diversidad explica por qué se pueden adquirir episodios repetidos de infección por el virus de la influenza y por qué la composición de la vacuna debe actualizarse anualmente.

Ya el salto antigénico trae un desafío mucho más complejo. Representa un cambio más significativo en la estructura del material genético, y ocurre abruptamente en los virus de Influenza A, dando lugar a un nuevo subtipo del virus. Estos saltos importantes dan como resultado nuevas proteínas no reconocidas por el sistema inmune de animales previamente infectados por otros virus de influenza. En realidad, son nuevas proteínas de hemaglutininas y neuraminidasas en la cápsula de la proteína del virus, dando lugar a nuevas combinaciones de estas proteínas (por ejemplo, H3N2; H7N9, H1N1, etc.). Este cambio ocurrió en 1918, resultando en la mayor pandemia de influenza conocida, la Gripe Española, y reapareció en 2009, en una nueva pandemia que también se extendió rápidamente por los cinco continentes, pero afortunadamente sin los trágicos resultados de hace 100 años.

Mientras el proceso de deriva antigénica ocurre normalmente en los tipos A y B, el salto antigénico ocurre solamente en los virus de tipo A.

LOS CICLOS PANDEMICOS

Las infecciones pandémicas son, de hecho, una marca registrada del virus de la Influenza tipo A, y estas marcas se han registrado a lo largo de la historia humana. Se dice que la conquista de Europa por Carlomagno se retrasó por una epidemia de gripe que se extendió por Europa y acabó con parte de su ejército. Sin embargo, un registro confiable fue el de la pandemia de 1850, que se extendió a través de rutas comerciales a Europa, América y África. Hay datos que muestran que algunas colonias españolas en América estaban casi despobladas¹. También se hicieron registros de pandemias que ocurrieron desde el siglo XVIII, en 1729, 1732, 1781, 1830, 1833 y 1889, hasta que llegamos a la gran pandemia de 1918–1919. Entonces, parece haber un cierto modelo temporal, que hace que cada generación (alrededor de 80 años) repita ciclos, incluyendo un salto desafiante.

Los registros de la pandemia de 1918 muestran que la epidemia se extendió por todo el mundo en menos de cinco meses. Algunos aspectos de esta pandemia son realmente impresionantes. Hay estimaciones de al menos 21 millones de muertes. Algunas estimaciones llegan a los 50 millones. Un hecho que llama la atención es la ocurrencia predominante de muertes entre adultos jóvenes y niños. También hubo informes de personas que abordaron el metro de Nueva York en Coney Island, con solo síntomas inespecíficos, como cansancio, y fueron encontrados muertos en la estación de Columbus Circle 45 minutos después¹. También hay informes de que pueblos esquimales enteros han desaparecido por completo en partes remotas de Alaska¹. Los datos de los patólogos británicos señalaron la hemorragia pulmonar como la principal causa de muerte, que aún no se había observado en epidemias en 1873 y 1889. Pero la epidemia no se limitó al hemisferio norte. Hay datos impresionantes de que 1 de cada 20 habitantes

de Ghana en África occidental murió de infección por el virus de la influenza entre el 1 de septiembre y el 1 de noviembre de 1918⁵. En Oceanía, la población de Samoa Occidental se vio tan afectada por la epidemia que casi todos los 38,000 habitantes del país se infectaron y 7,500 murieron (20% de la población), una estimación superior al promedio de letalidad de la epidemia⁶. Todavía se necesita cierta reflexión para establecer los factores asociados con la alta letalidad de esta epidemia. Debe recordarse que, en 1918, una guerra extensa y duradera, conocida como la Primera Guerra Mundial, estaba terminando, y había factores nutricionales limitantes y factores socioeconómicos vinculados al empobrecimiento y las condiciones de vida de las poblaciones. No se puede olvidar aún el hecho de que la mayoría de los casos fatales se asociaron con infecciones secundarias por bacterias y que, en ese momento, los antibióticos aún no estaban disponibles, excepto los derivados arsenicales utilizados en el tratamiento de la sífilis⁶.

LAS INVESTIGACIONES

La Gripe Española, sin embargo, generó una intensa investigación en el área básica. En 1932, Richard Shope hizo una experiencia crucial sobre el origen del virus Influenza A, que causó la pandemia de 1918–1919. Él removió secreciones nasales de cerdos domésticos infectados por el virus Influenza y los refregó en las bocas de otros animales, logrando infectarlos. A partir de ese experimento la gripe asociada al virus Influenza H1N1 fue conocido como gripe porcina. En 1933, el virus fue, finalmente, aislado y, en 1935, Shope demostró que individuos que habían pasado por la epidemia de 1918–1919 tenían anticuerpos contra el virus de la gripe porcina, pero no los individuos nacidos después de 1920. Kilbourne⁴, en 1973, demostró que un factor asociado a la virulencia de los virus Influenza era la densidad de la proteína neuraminidasa en la superficie de la estructura viral. Cuanto mayor sea la densidad de esta proteína en la superficie del virus, mayor será la facilidad de la capacidad para infectar nuevas células en el cuerpo. Esta tesis se puede comprobar en la pandemia de 1957 (H2N2), con alta letalidad. En 1968, todavía había una gran pandemia (H3N2), aunque menos fatal que la de 1957, pero de mayor extensión. En 1976, también hubo evidencia de la circulación del virus H1N1 en los Estados Unidos, lo que condujo a una intensa investigación para una vacuna efectiva. Y en 2009, mientras todos los ojos estaban puestos en la gripe aviar H5N1, he aquí, que el virus H1N1 resurge, y se extiende rápidamente por todo el mundo. Sin embargo, afortunadamente, la letalidad no era como la de la gripe española, y rápidamente se logró una vacuna efectiva. Hoy existe evidencia de que los virus de la influenza se originan en las aves y luego se modifican en los cerdos, donde se producen mutaciones que infectarán a la especie humana. Pero el pico de la investigación relacionada con la epidemia de influenza de 1918 se produjo cuando, a partir de 1995, comenzó la investigación para la secuenciación del virus de la epidemia de 1918–1919 y, a principios del siglo XXI, en 2005, cuando se presentó al mundo la secuenciación del virus H1N1 a partir de material congelado de esquimales y otras muestras³. Estas investigaciones apuntan al hecho de que las cepas de virus de influenza que circulan en el mundo desde entonces se han derivado en gran medida del ARN del virus H1N1 de la pandemia de 1918–19.

PERSPECTIVA

¿ESTAMOS PREPARADOS PARA LA PRÓXIMA PANDEMIA?

Un tema clave para responder a esta pregunta es volver a la cuestión de la previsibilidad de una nueva pandemia. Aunque se pueda identificar algún patrón cíclico en las pandemias de gripe, como se discutió anteriormente, hoy existe un consenso de que la mejor aproximación es una probabilidad. De hecho, algunos epidemiólogos defienden la idea de que la previsión de una nueva pandemia es similar al proceso del pronóstico del tiempo, "gobernado" por sistemas caóticos⁸.

En este sentido, la preparación para situaciones de emergencia, como las pandemias, pasa por tres etapas esenciales, mejorando los instrumentos de que disponemos a diario.

1) Mejora de la vigilancia epidemiológica

Este es un paso fundamental en la preparación para una eventual pandemia. Un paso importante en esta mejora fue la entrada en vigor del Nuevo Reglamento Sanitario Internacional (2005). En este sentido, esta regulación apunta a un modelo de vigilancia epidemiológica que interconecta rápidamente a todos los países vinculados a la Organización Mundial de la Salud y también crea estándares operativos para la vigilancia local. En Brasil, esta discusión dio lugar a los Centros de Información Estratégica en Vigilancia Sanitaria y a una nueva reformulación de la vigilancia epidemiológica, que incluyó la creación de la Secretaría de Vigilancia Sanitaria, que hoy está vinculada al Instituto Evandro Chagas. La mejora de la vigilancia incluye la incorporación de nuevas tecnologías de información y comunicación⁹. Un aspecto fundamental es la fuerte presencia de una base de investigación de laboratorio y el apoyo a la vigilancia epidemiológica, con la participación de institutos de investigación y laboratorios centrales para apoyar la vigilancia. Un ejemplo de esto es la vigilancia centinela de la gripe, en la que el propio Instituto Evandro Chagas también participa como unidad centinela. Otro aspecto tan o más importante que la red de laboratorios es la capacitación de recursos humanos, que incluye EpiSUS, un curso de capacitación para epidemiólogos de campo, del Ministerio de Salud.

2) Investigación clínica

La formación de redes de investigación clínica destinadas a producir evidencia de la eficacia de las vacunas y los nuevos medicamentos contra posibles fuentes de pandemias, incluidos los agentes emergentes y reemergentes,

también es esencial. Estas redes de investigación clínica también incluyen la capacitación de nuevos investigadores clínicos, especialmente en las regiones Norte y Nordeste de Brasil.

3) Estructura de laboratorio dirigida a la formación de nuevos insumos y productos biológicos

Finalmente, la preparación para enfrentar nuevas pandemias, como la influenza, incluye el fortalecimiento de la capacidad de producción de nuevos insumos y productos biológicos, como vacunas y medicamentos, con capacidad de preveer una mayor producción y una distribución rápida ante situaciones de emergencia.

Cuando volvemos a ver la pandemia de gripe de 1918, no podemos dejar de ofrecer una mirada tristemente nostálgica a un mundo que emerge de una guerra que cambió la geografía y la faz del mundo actual, y recordamos el soneto de John McCrae...

*In Flanders fields the poppies blow
Between the crosses, row on row,
That mark our place; and in the sky
The larks, still bravely singing, fly
Scarcely heard amid the guns below.*

*We are the Dead. Short days ago
We lived, felt dawn, saw sunset glow,
Loved and were loved, and now we lie
In Flanders fields.*

*Take up your quarrel with the foe:
To you from falling hands we throw
The torch; be yours to hold it high.
If ye break faith with us who die
We shall not sleep, though poppies grow
In Flanders fields.*

John McCrae

*Médico y poeta canadiense que combatió
en las trincheras de Bélgica, en la I Guerra Mundial.*



REFERENCIAS

- 1 Beveridge WIB. The chronicle of influenza epidemics. *Hist Philos Life Sci* 1991;13(2):223-34.
- 2 Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jan;12(1):15-22.
- 3 Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005 Oct;437(7060):889-93.
- 4 Kilbourne ED. An explanation of the interpandemic antigenic mutability of influenza viruses. *J Infect Dis*. 1973 Nov;128(5):668-70.
- 5 Scott D. Epidemic disease in Ghana 1901–1960. London: Oxford University Press; 1965.
- 6 Garrett L. The coming plague: newly emerging diseases in a world out of balance. New York: Farrar, Straus and Giroux; c1994.
- 7 Beare AS, Craig JW. Virulence for man of a human influenza-A virus antigenically similar to "classical" swine viruses. *Lancet*. 1976 Jul;2(7975):4-5.
- 8 Furtado BA, Sakowski PAM, Tóvolli MH, editores. Modelagem de sistemas complexos para políticas públicas. Brasília: IPEA; 2015.
- 9 Gates B. Innovation for pandemics. *N Engl J Med*. 2018 May;378(22):2057-60.

Cómo citar este artículo / How to cite this article:

Matos HJ. La próxima pandemia: ¿estamos preparados?. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2018 jul-sept;9(3):1-3. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232018000300001>