

Influenza humana: Avances recientes en la patogenia e histopatología. Descripción del brote pandémico en México 2009-2010

Palabras clave: Influenza, patogenia, inmunología, histopatología, pandemia 2009, México, intervenciones no farmacológicas.

Key words: Influenza, pathogenesis, immunology, histopathology, pandemic outbreak 2009, non pharmaceutical interventions.

Recibido: 18/02/2011

Aceptado: 24/03/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Teodoro Carrada Bravo*

* Epidemiólogo Especialista en Enfermedades Transmisibles y Virología Médica.

Correspondencia:

Teodoro Carrada Bravo
Calzada de los Rincones 694, Las Plazas.
36620, Irapuato, Guanajuato, México.
E-mail: teocaba@hotmail.com

60

Resumen

Los virus de la influenza generan infecciones respiratorias agudas y febriles. Cuando el enfermo muere el diagnóstico definitivo requiere de la confirmación virológica. La descripción morfológica clásica de la neumonitis por influenza es: bronquiolitis necrotizante, trombosis vasculares, inflamación intersticial y formación de membranas hialinas, con edema alveolar y hemorragias. Al avanzar la enfermedad se genera daño pulmonar difuso con fibrosis, metaplasia escamosa y neumonitis bacteriana agregada. El diagnóstico se confirma por aislamiento del virus, o la reacción positiva de la polimerasa en cadena en tiempo real y de la seroepidemiología. Por medio de la inmunohistoquímica es factible demostrar los antígenos virales en los cortes pulmonares fijados en formol e incluidos en parafina. Este artículo describe la respuesta inmune del pulmón humano atacado por cepas diversas del virus de la influenza A, con respuestas humoral y celular. Se incluye la descripción completa de la pandemia mexicana A S-OIV 2009, ocurrida en tres ondas sucesivas de morbimortalidad. Se revisa el método de vigilancia epidemiológica empleado, los preparativos, y las estrategias de mitigación poblacional. Queda pendiente de investigar a profundidad el experimento

Abstract

Influenza viruses produce acute febrile respiratory infections. When death occurs, definite diagnosis requires laboratory confirmation. The classic morphologic description includes: necrotizing bronchitis, vessels thrombosis, interstitial inflammation and hyaline membrane formation, accompanied with intra-alveolar edema and hemorrhage. As disease progresses, diffuse damage with fibrosis and squamous metaplasia occurs, and secondary bacterial pneumonia. Traditional diagnostic methods include viral isolation, TR-PCR real time test or serology. By using immune histochemical assays viral antigens can be demonstrated in formalin-fixed paraffin embedded lung samples. This paper describes immunological responses of the human lungs infected with different strains of influenza A viruses, with humoral and cellular mechanism. It also presents full description of 2009-2010 Mexican influenza A S-OIV pandemic in three successive waves of morbidity-mortality, the epidemiology surveillance methods used within the outbreak, pandemic preparedness and community mitigation strategies. Much remains to be learned from Mexico's public health experiment with non-pharmaceutical interventions such as schools closure, public gathering bans, isolation and

hecho en México con intervenciones no farmacológicas varias: el cierre de escuelas, la prohibición de reuniones públicas, el aislamiento, la cuarentena y el distanciamiento tuvieron un costo social, político y económico muy alto. El brote 2009 no alcanzó las dimensiones de la Influenza Española 1918, aunque sin duda, el conocimiento evolucionó más rápidamente gracias a la internet y las muchas publicaciones del tema realizadas.

Introducción

La infección viral primaria comienza por un mecanismo de adherencia microbiana, es decir, la interacción entre las macromoléculas (glicoproteínas) superficiales o adhesinas del virus de la influenza A, se unen específicamente con los ligandos (sialorreceptores) presentes sólo en ciertas células de las vías respiratorias y los sacos alveolares del hospedador. El virus penetra dentro de las células susceptibles, se multiplica y se establece.¹

La enfermedad viral es el resultante clínico o conjunto de síntomas y signos registrados cuando ha ocurrido cierto grado de daño o desorganización en la estructura-funcionamiento de las moléculas, las células, los tejidos o el organismo total del hospedador. La lesión puede ser ocasionada por algunos componentes del agente (virolesina) sustancias o estructuras del microorganismo, por ejemplo la hemaglutinina (HA) del virus A H1N1 1918 es factor principal de la virulencia, habiendo causado más de 50 millones de muertos con pérdidas enormes de la industria porcícola; por otro lado, la virulencia del virus asiático A H5N1 se ha relacionado con la producción tisular excesiva del factor de necrosis tumoral con apoptosis de los epitelios alveolares, condicionada a su vez por la existencia de un complejo de polimerasa muy activo asociado a los daños causados también por el péptido no estructural (NS-I) que, como sabemos, bloquea la generación de los interferones.

El daño tisular del pulmón atacado es debido también a la magnitud exagerada de la respuesta inmune mediada por la liberación brusca de citocinas (tormenta de citocinas);² sin embargo, el

quarantine, social distancing, however those actions carried high social, political and economic cost. Currently, we know 2009 pandemic has not reached dimensions of the 1918 Spanish flu predecessor but scientific knowledge has evolved faster because global on line communications and publications.

virus porcino 2009 tuvo un comportamiento muy virulento en los enfermos afectados por linfopenia crónica y las mujeres embarazadas, pero resultó ser de baja virulencia en los hospedadores más viejos y previamente inmunizados por exposición anterior al antígeno HI antes de 1957.^{3,4} Algunas personas expuestas frente a un virus A patógeno tienen la capacidad potencial de formar anticuerpos sin manifestación clínica alguna; por ello se consideran infecciones «silenciosas» medibles sólo por las encuestas seroepidemiológicas.^{3,4} A nivel celular, los expertos incluyen los monocitos/macrófagos y los polimorfonucleares neutrófilos como factores principales de la inmunidad innata, cuya función principal es fagocitar las bacterias y las toxinas. Debe apuntarse que los macrófagos alveolares (MAC) llevan en su membrana los receptores tipo toll-2 (TLR-2), los cuales les permiten reconocer con rapidez al peptidoglicano existente en la pared celular de los neumococos, estreptococos y del *Staphylococcus aureus* (todos ellos cocos Gram positivos). El TLR-2 activado induce la expresión de citocinas y otras moléculas coestimuladoras de la respuesta proinflamatoria y el MAC funciona también como celdilla presentadora de los antígenos virales procesados, y contribuye a promover la respuesta inmune adaptativa tardía, cuya función básica es focalizar los recursos del sistema defensivo hacia el sitio donde se da la primoinfección.^{5,6}

Adviértase que la evolución milenaria dotó a los mamíferos con dos modos de protegerse contra los agentes infecciosos: A) la inmunidad innata (IN) es inmediata, poco específica y no tiene memoria residual. B) la inmunidad adquirida puede ser mediada por anticuerpos o por células diferenciadas,

se procesa más lentamente y se aprende a través de un repertorio vasto y dinámico de linfocitos provistos de receptores transmembrana; suele ser muy específica y selectiva, guardándose por largo tiempo en las llamadas «células de memoria». Ambos procesos son interactuantes, aunque el resultado final no siempre sea beneficioso para el hospedador. Dentro del pulmón atacado por el virus de la influenza A, se genera una respuesta proinflamatoria que a veces es suficiente para eliminar al germen agresor, con curación y reparación del daño. En ocasiones, la inflamación tisular es brusca y desmedida con liberación explosiva de varias citocinas, produciéndose daños locales y a distancia que pueden terminar con la vida de la persona infectada.³

En el desarrollo de la inmunidad innata (IN) participan los macrófagos alveolares (MAC) activados los polimorfonucleares neutrófilos (NEU), las moléculas del complemento sérico y varios inflamocitos [mastocitos, basófilos, plaquetas y linfocitos asesinos naturales (NKC)], participa también el epitelio alveolar y endotelio capilar. Esas células suelen intercambiar la información de dos maneras: 1) por la existencia de receptores capaces de reconocer ciertos patrones moleculares específicos presentes en algún grupo de los gérmenes patógenos (r-PMAP), por ejemplo el lipopolisacárido existente en las paredes de las bacterias Gram negativas o el ARN de cadena doble formado por los virus de la influenza. El sistema IN reconoce esas sustancias como firmas moleculares de la infección; por otra parte, la inmunidad adquirida se basa en la selección clonal de los linfocitos B y T.⁵

Los antígenos del virus de la influenza

El virus porcino A H1N1 S-OIV ha circulado en varios países del mundo, es un microrrepositorio de varios antígenos (*figura 1*). La cápside o envoltura externa tiene «encajadas» dos glicoproteínas superficiales: la hemaglutinina trimérica (HA) y la

neuraminidasa tetramérica (NA).⁴ Los dos antígenos, al ponerse al contacto con los linfocitos B de la sangre o las mucosas, generan al menos cinco tipos diversos de inmunoglobulinas: IgM durante la infección temprana e IgG en la infección más tardía, ambas globulinas se titulan en el suero de los mamíferos infectados mediante técnicas de inhibición de la hemaglutinación (IHA) o de micro-neutralización viral (MNV). En la mucosa nasofaringe y en las amígdalas se sintetiza principalmente la IgA secretora. Las personas atópicas y los niños asmáticos suelen producir IgE, molécula que permanece adherida sobre el receptor superficial de las células cebadas y, tiene la capacidad potencial de generar cuadros clínicos asmatiformes con liberación brusca de histamina y otras sustancias broncoconstrictoras. Ciertos péptidos virales internos son reconocidos también por el sistema inmune: el péptido M1 tiene función de sostén y en el interior del virus están anidados la ribonucleoproteína (RNP) asociada al ARN viral, además del péptido no estructural 1 (NS1) y la proteína PB1-F2 producto capaz de dañar selectivamente las mitocondrias del hospedero (factor de virulencia). La cepa viral A H1N1 1918 causante de la influenza española mortífera sí acarrea PB1-F2 y posee la HA extremadamente virulenta para humanos, cerdos y ratones; en cambio, la cepa A H1N1 2009 porcina no acarrea, hasta donde sabemos, el péptido PB1-F2 y la HA pareció tener un efecto menos letal. Tales diferencias entre dos cepas del H1N1 explicarían al menos parcialmente el comportamiento epidemiológico diferenciado de las dos pandemias, separadas por un lapso de 82 años. Los virus de la influenza mutan y recambian los genes sin cesar, transformándose así los antígenos con evasión de la respuesta inmune, aunque la raza humana pasa también por un proceso inacabado de evolución: los más débiles o mal nutridos y aquéllos con deficiencias graves del sistema inmune sucumben; los más fuertes y mejor nutridos dotados con genes de inmunoprotección sobreviven y se multiplican, dejando para

los descendientes el legado genético valioso con células mejor habilitadas para enfrentar el reto del virus. El agente patógeno y el hospedero coexisten en un proceso de transformación continuado.⁶

La revista *Science* publicó un reporte referente a la virulencia de las cepas A (H1N1 2009). Experimentalmente el virus fue inoculado en hurones *Mustela putorius furo*, partiendo del hecho que de 44 mil casos humanos confirmados por laboratorio 40% tuvieron diarreas y vómitos. Se probaron tres cepas: la A/California/04/2009 aislada de un niño sin complicaciones, la cepa A/México/4482/2009 (MX/4482) obtenida de una mujer de 29 años de edad con enfermedad respiratoria grave y la cepa Texas/15/2009 (TX/15); las tres se compararon contra un virus estacional A H1N1, cepa A/Brisbane/59/2007. La MX/4482 fue capaz de producir una pérdida de 17.5% en el peso del hurón infectado y la letalidad fue 50%; en cambio, la cepa estacional generó una pérdida de 4.4% en el peso y no se registró letalidad. Adicionalmente, las tres cepas porcinas estudiadas crecieron bien en el intestino de los animales infectados 2/9 (2.7%), no así la estacional 0/9. La cepa CA/04 mostró afinidad dosis-dependiente para ligarse con los glicorreceptores respiratorios $\alpha 2-6$, aunque tal capacidad de ligadura fue mucho menor que la registrada en la cepa hipervirulenta SC/18HA y nunca se demostró la diseminación hacia los órganos extra-pulmonares en las tres cepas porcinas 2009. A fin de poder transmitirse eficientemente a través de aerosoles, las tres cepas 2009 poseen un gen de polimerasa PB-2 con lisina ubicada en posición 627, circunstancia que permite la replicación del virus a temperaturas más bajas, «humanizándolo»; por el contrario, el virus aviar H5 lleva un ácido glutámico-627 y se transmite mal de un humano a otro. En síntesis: los virus porcinos A H1N1 2009 causaron mayor morbilidad y letalidad de los hurones inoculados, pudieron replicarse mucho mejor en los tejidos pulmonares, circunstancias que les otorgan «ventajas» contra la cepa estacional H1N1, menos virulenta (*Science* 2009; 325: 484-488).

¿Cómo funciona el sistema bronquioalveolar defensivo?

En estudios recientes se ha reafirmado la participación de tipos celulares diversos en el proceso de respuesta inflamatoria-inmune del pulmón (*figuras 2 y 3*). En la inflamación aguda, los neutrófilos (NEU) se movilizan y se acumulan dentro de los capilares alveolares en cantidad 50 veces mayores a lo normal, formándose una reserva de fagocitos listos para entrar en acción cuando se requiera (*figura 4*). Los neutrófilos llevan tres tipos de granos cargados con enzimas digestivas, sustancias microbicidas y generan ciertas especies del oxígeno reactivo producto de la oxidasa NADPH (*figura 5*). Adicionalmente, pueden sintetizar citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), quimiocinas, la quimerina y un estimulador de linfocitos B, además de secretar IL-12, citocina activadora de linfocito T. La IL-12 amplifica también el reclutamiento de dendrocitos y la producción del interferón gamma con efecto antiviral poderoso; por ello, los ratoncillos con niveles bajos de neutrófilos y los humanos neutropénicos sufren pulmonías virales graves y letales (*figura 6*). Las células inmune competentes del aparato respiratorio se intercomunican a través de mediadores químicos (citocinas) reconocidas a su vez por receptores específicos presentes sobre la membrana de la celdilla receptora de la señal.

De modo general, se agrupa el sistema defensivo en los siguientes apartados: 1) Fagocitos profesionales, principalmente macrófagos alveolares que actúan también como células presentadoras de los antígenos y neutrófilos que ingresan al alvéolo por diapédesis durante la inflamación aguda; ambos tipos pueden fagocitar bacterias patógenas, destruyéndolas. 2) Células dendríticas capaces de captar y procesar los antígenos virales, convirtiéndolos en péptidos pequeños que quedan expuestos sobre la superficie del dendrocito para ser presentados ante las células linfoides por medio de ciertas moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor

El virus de la Influenza molecular

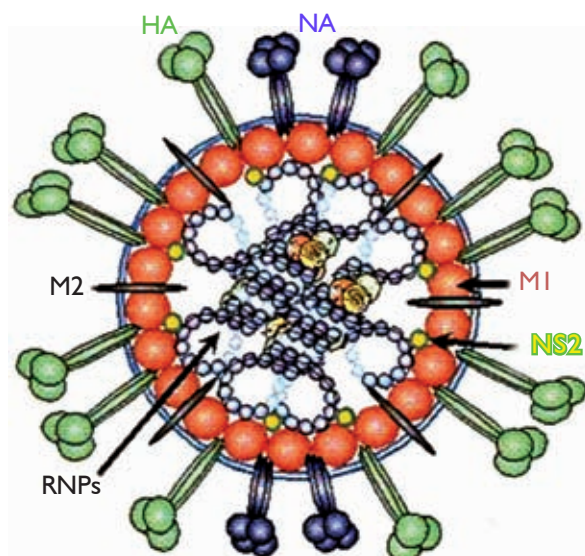


Figura 1. El virión de la influenza lleva encajados dos glicoproteínas superficiales, la hemaglutinina (HA) trimérica y la neuraminidasa (NA) tetramérica; la cápsida, envuelta por una capa doble de lípidos, tiene debajo el péptido de sostén M1 que a su vez acarrea el fragmento M2, funcionando como canal iónico. En el interior de la partícula se alojan los ocho genes del ARN y la ribonucleoproteína (RNP).

del tipo I y II. 3) Neumocito tipo II, responsable del intercambio gaseoso entre los gases CO_2 y O_2 del saco alveolar y capilar del septum; cuando los neumocitos se dañan no pueden reproducirse por sí mismos; los neumocitos tipo II generan el surfactante, sustancia que reduce la tensión de los

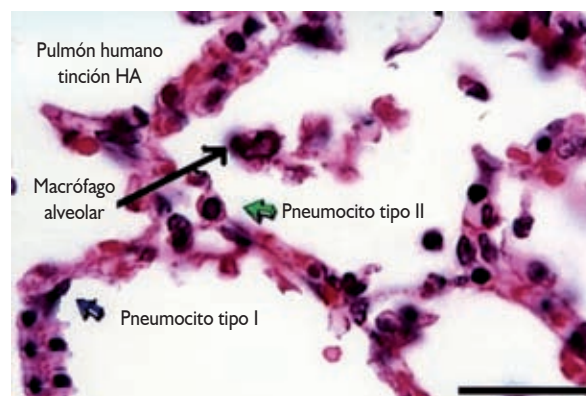
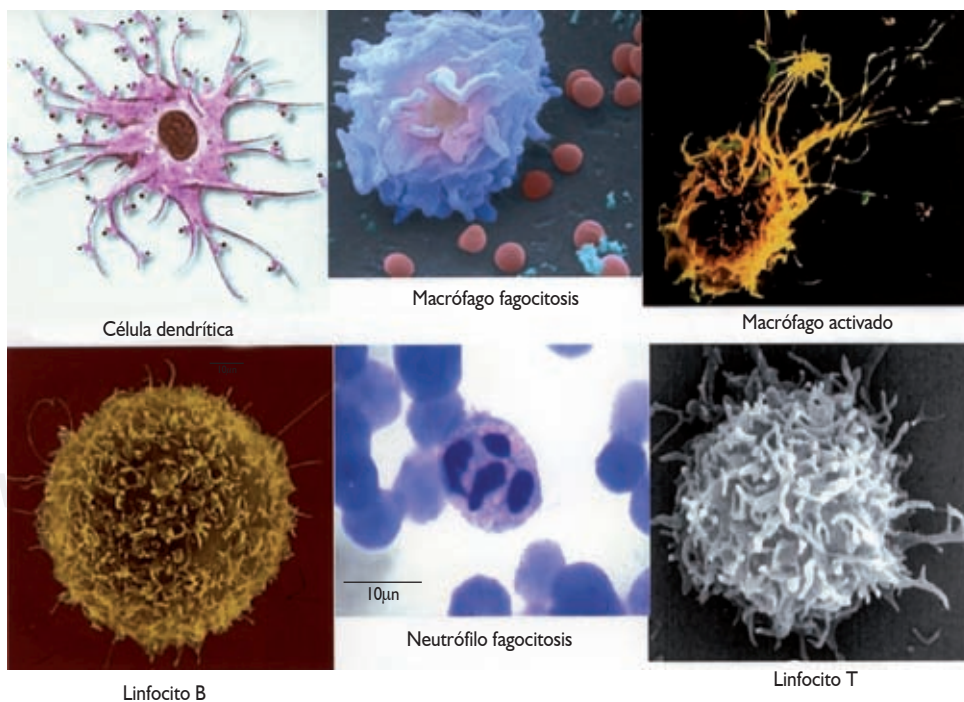


Figura 3. Corte histológico del pulmón humano. Dentro de los alvéolos «patrullan» sin cesar los macrófagos alveolares. Los neumocitos tipo I tapizan las paredes del alvéolo y se multiplican con facilidad, transformándose en neumocitos tipo II productores del surfactante, sustancia que lubrica las paredes alveolares manteniéndolas distendidas. (Tinción H&E, 480X).

Figura 2. Cinco tipos de células participan en la respuesta inmune: la célula dendrítica funciona como presentadora de los antígenos procesados; los macrófagos alveolares y los neutrófilos son fagocitos profesionales capaces de ingerir y digerir las bacterias y los virus patógenos; los linfocitos B pueden generar seis tipos de anticuerpos diferentes (inmunidad humoral), mientras los linfocitos T activados son los responsables de la inmunidad celular. Todas esas células tienen capacidad de sintetizar mensajes químicos o citocinas.



líquidos pulmonares y contribuye a mantener la neumoeelasticidad. 4) Linfocitos B, en presencia del antígeno se transforman en plasmocitos productores de inmunoglobulinas. 5) Linfocitos T, participan activamente en la llamada respuesta inmune celular y en la liberación de varias citocinas proinflamatorias, y pueden también destruir las células infectadas por el virus; sin embargo, cuando la replicación viral es muy rápida y alcanza títulos de infectividad muy altos, la respuesta del pulmón atacado puede ser exagerada y violenta (tormenta de citocinas) y conducir a la muerte del enfermo.

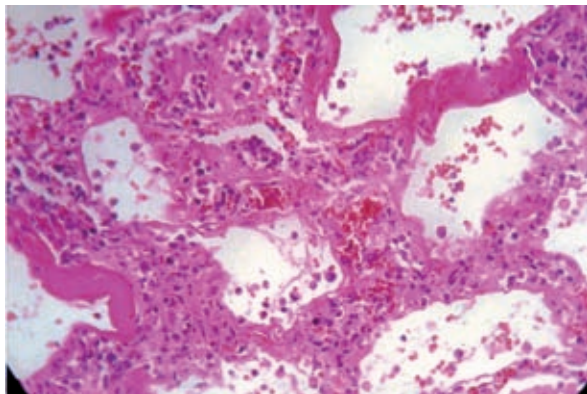


Figura 4. Neumonía primaria por influenza. El corte demuestra la congestión vascular intensa, con dilatación y engrosamiento del tabique interalveolar. Al interior de los alvéolos se ven algunos neutrófilos, escasos macrófagos alveolares y eritrocitos. La pared de los alvéolos está revestida por membranas eosinofílicas gruesas, hialinas. (Tinción H&E, 10X).

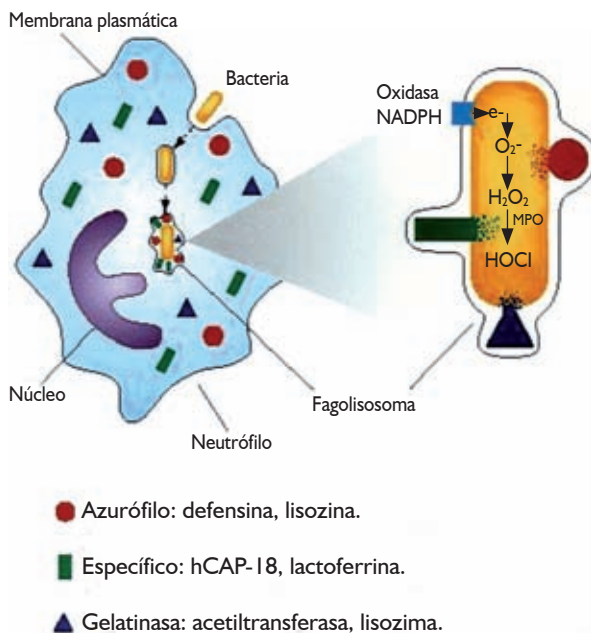


Figura 5. Esquema de un neutrófilo. El núcleo polilobulado con tres tipos de gránulos: azurófilo (rojo), específico (verde) y gelatinasa. Las bacterias ingeridas ingresan al fagolisosoma y son digeridas por acción de las enzimas citolíticas y del oxígeno reactivo producido por la NADPH-oxidasa.

¿Cómo trabajan los macrófagos alveolares?

Los macrófagos pueden ser infectados por los virus de la influenza A H1N1, en tal circunstancia producen dos mensajeros intercelulares importantes (figura 7): la IL-1 y el FNT- α . Estos mensajeros

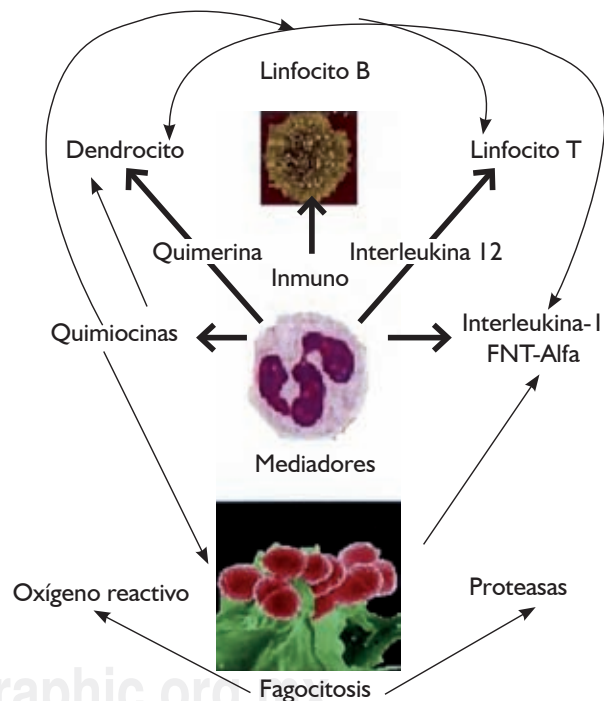


Figura 6. El neutrófilo es un fagocito profesional y puede generar: IL-12 activadora de linfocitos T y la quimerina activadora de las células dendríticas. Produce también IL-1 y factor de necrosis tumoral causante de la fiebre y otras proteasas y quimiocinas. Es una célula clave en el proceso inflamatorio-defensivo contra los virus y bacterias invasoras.

activan los receptores específicos colocados sobre la membrana del epitelio alveolar; las dos señales convergen hacia el núcleo del epitelio en donde se almacena el factor nuclear κB (FN κB), a su vez, éste tiene la propiedad de inducir la liberación de adhesinas, quimiocinas y otros factores proinflamatorios, los cuales incitan la movilización de los neutrófilos hacia el interior del alvéolo; en caso extremo, se produce un daño difuso y extendido del tabique interalveolar (figura 8) con líquido rico en proteínas (edema alveolar); cuando la lesión capilar es grande, los eritrocitos también escapan (hemorragia alveolar). El macrófago puede generar también la IL-23, activadora del linfocito T que, a su vez, produce IL-22; mientras el linfocito asesino natural induce la producción de IL-27. Todas esas linfocinas finalmente convergen también hacia el FN κB liberador del factor estimulante de colonias. En síntesis: el macrófago activado facilita la diapédesis del neutrófilo y los linfocitos T comienzan a liberar citocinas, en función directa de la replicación y virulencia del agente A H1N1 infectante; por otro lado, el macrófago y los neutrófilos impulsados por la presencia del virus exhiben gran habilidad fagocítica, les permite ingerir y destruir más fácilmente los neumococos y otras bacterias invasoras secundarias.⁷

Citocinas y fiebre

La influenza es infección primaria del aparato respiratorio. ¿De qué modo se manifiestan los síntomas constitucionales tan intensos? Como en otras infecciones, la suma de la respuesta innata más la adquirida contribuye sustancialmente en el desarrollo de síntomas y signos clínicos y ayudan en la recuperación del enfermo. Los mecanismos son complejos y se han descrito los efectos locales y sistémicos. Cuando el virus A llega a los alvéolos, son atacados los neumocitos tipo II, los macrófagos alveolares y los epitelios y, simultáneamente, se induce la síntesis de citocinas (CTs), sustancias semejantes a las hormonas y con capacidad para

activar las células, principalmente las del sistema inmune, por ejemplo, las quimiocinas sirven como atrayentes mientras el virus interactúa con los linfocitos y células dendríticas, iniciándose el proceso secretor de quimiocinas responsable de atraer diversos inmunoefectores. Algunas citocinas son pirógenos endógenos y participan conjuntamente en la producción de la fiebre, principalmente la IL-1 α/β , el FNT- α , la IL-6, los interferones (IFN) α/γ , la IL-8 y la proteína inflamatoria del macrófago (PIM) 1 α .

Las citocinas mencionadas se han encontrado en el lavado del exudado nasofaríngeo de personas con influenza experimental o enfermedad natural. Los expertos proponen que el virión A entero es un pirógeno natural, principalmente cuando activa a los fagocitos y los pirógenos liberados llegan al sistema nervioso central. En el hipotálamo se ha descrito un área pequeñísima llamada «*Organum vasculosum laminae terminalis*», tiene la propiedad de reducir significativamente la barrera hematoencefálica natural, por ello, permite la entrada de pirógenos y, de una manera dosis-dependiente, induce la producción local de prostaglandinas (PG), particularmente PG-E₂ mediador que sí afecta el centro termorregulador, aumentando la temperatura corporal. Sin embargo, ninguna de las citocinas mencionadas ha podido ser correlacionada, por sí sola, con la gravedad de la infección respiratoria, por lo que se fortalece la hipótesis del efecto combinado (pleiotropia), con múltiples entrecruzamientos entre las vías y señales efectoras.

La importancia relativa de las citocinas es variable según la cepa del virus infectante, por ejemplo, el virus aviar A H5N1 aislado en Hong Kong en 1997 se caracterizó por la inducción de citocinas proinflamatorias, particularmente FNT- α generado por la presencia del gene viral NS-1. Se ha demostrado también el efecto pirogénico del ARN cadena doble (cd-ARN) tanto el cosechado a partir de pulmones en los ratoncillos infectados, como el sintetizado naturalmente en el laboratorio; ambos fueron pirogénicos al ser inyectados en los

ventrículos cerebrales del ratón, el cd-ARN se produce cuando el epitelio atacado sufre apoptosis (muerte programada); por otro lado, los investigadores comprobaron que sobre la membrana de los epitelios alveolares está presente un receptor toll-3 (TLR) específico para la señal cd-ARN y en el epitelio humano bronquiolar hay otro TLR-8 que promueve la inmunidad innata temprana y rápida.

En otra investigación se utilizaron viriones inactivados y desprovistos del ARN, conservándose los lípidos, la hemaglutinina y la neuraminidasa, mezcla que sí fue pirogénica; en cambio, con cada uno de los componentes individuales aislados no fue posible producir la respuesta febril. Estas observaciones dan explicación de la fiebre registrada cuando se inyectan las vacunas inactivadas, pero las vacunas muy procesadas hechas con subunidades purificadas no fueron capaces de producir el efecto febril. (Cassidy LF. Synthesis of viral proteins by polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1267-1270).

Los síntomas respiratorios

Un estudio de 642 enfermos de influenza A H1N1 S-OIV confirmados mediante estudio virológico tuvieron los síntomas siguientes: fiebre 94%, tos 92%, ardor faríngeo 66%, vómitos 25% y diarrea 25%, es decir el espectro clínico fue semejante al de la influenza estacional (RB Belshe, junio 2009). Se ha descrito también un síndrome de hiperreactividad bronquial con obstrucción de los bronquiolos y disminución de la capacidad de difusión gaseosa de la membrana alveolocapilar. La hiperreactividad fue más prolongada e intensa en los enfermos asmáticos, puesto que las citocinas proinflamatorias bloquean la tolerancia frente a los alérgenos aerosolizados.

La neumonitis primaria es un acontecimiento infrecuente. El virus A daña el epitelio columnar y rompe el revestimiento protector, disminuyendo así la efectividad del barrido mucociliar y se abate la fagocitosis por neutrófilos; todo ello facilita la in-

vasión pulmonar por neumococos y *Staphylococcus aureus* virulentos y mortíferos.³

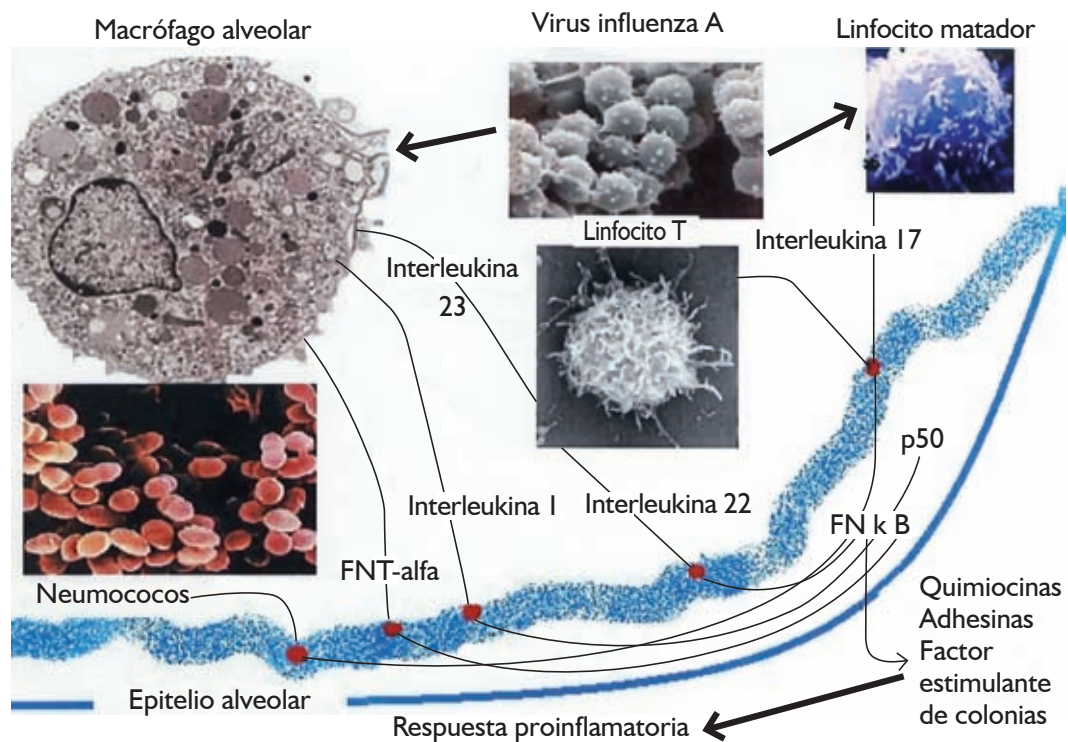
Efectos citopáticos del virus de la influenza

El virus A H1N1 se replica en los epitelios respiratorios, generando disminución sustancial en la síntesis de proteínas celulares y apoptosis. El proceso citopatológico se ha caracterizado por: desorganización del citoesqueleto, condensación de la cromatina y del citoplasma, pérdida de la función mitocondrial, fragmentación del ADN y formación terminal de membranas rotas o cuerpos apoptóticos, finalmente eliminados por los macrófagos. Este fenómeno es mediado por la síntesis del complejo caspasa-8 favorecido por la proteincinasa-R, acelerada también por el interferón generado en presencia del dc-ADN; el virus activa también el factor del crecimiento transformante- β a través de la neuraminidasa, se genera así otra cascada y termina con la c-Jun-N-cinasa y pone en marcha la transcripción seguida por la expresión de los genes proapoptosis. El virus A H1N1 1918 puede sintetizar el péptido de virulencia PB1-F2, fragmento pequeño responsable de destruir los linfocitos, circunstancia que explicaría la linfopenia observada en la influenza aguda (figura 9).

La neumonitis por influenza se ha visto asociada con la producción de ciertas especies del oxígeno reactivo y, la producción de la 2-sintetasa del óxido nítrico encargado de formar los intermediarios citotóxicos del oxígeno; sin embargo, los agentes antioxidantes fueron poco efectivos para impedir la apoptosis de una línea celular del epitelio bronquial cultivada *in vitro*.^{3,4}

Infecciones humanas por el virus aviar H5N1

En los humanos, la influenza aguda ha sido causada por los subtipos aviares H5 y H7, hay también infecciones leves o asintomáticas cuya incidencia es poco



68

Figura 7. El virus de la influenza A infecta y activa los macrófagos alveolares. El macrófago produce a su vez IL-23 activadora de los linfocitos T y de los linfocitos NK (asesinos naturales). Las células al activarse inducen la síntesis de citocinas capaces de ligarse con los receptores del epitelio alveolar y todas ellas convergen para mover el factor nuclear kB, que a su vez propicia la respuesta proinflamatoria, impulsada por las quimiocinas, las adhesinas, el factor estimulante de las colonias en la médula ósea; adicionalmente, el macrófago tiene capacidad para ingerir y fagocitar los neumococos y otras bacterias neumopatógenas.

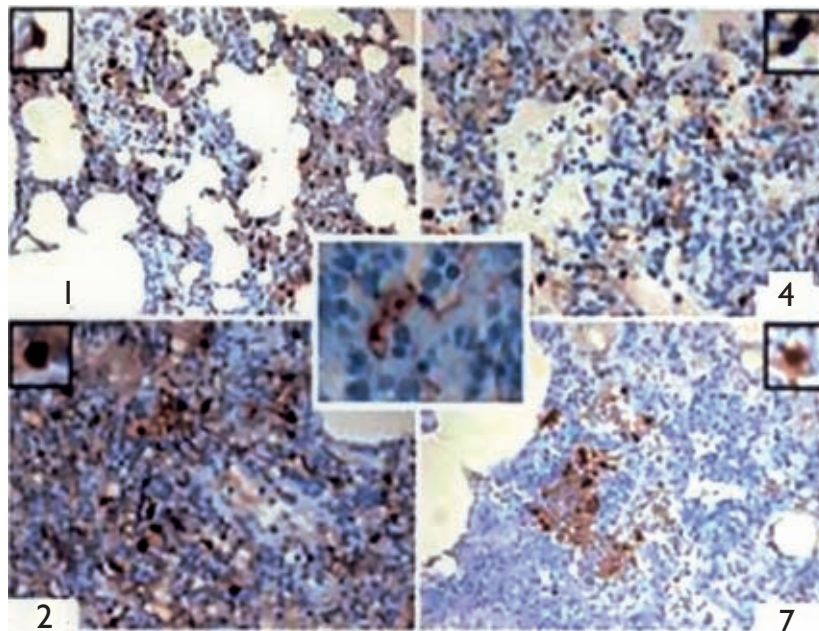


Figura 8. Neumonía patógena por influenza. En las figuras 1, 2, 4 y 7 se demuestra, mediante inmunotinción selectiva, el efecto citolítico contra los neumocitos tipo II causado principalmente por el virus aviar H5N1 (color café).

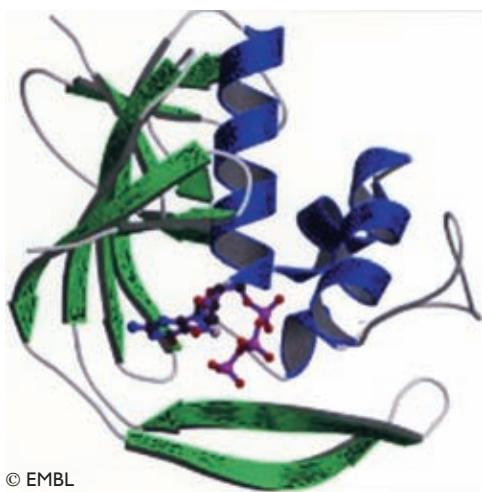
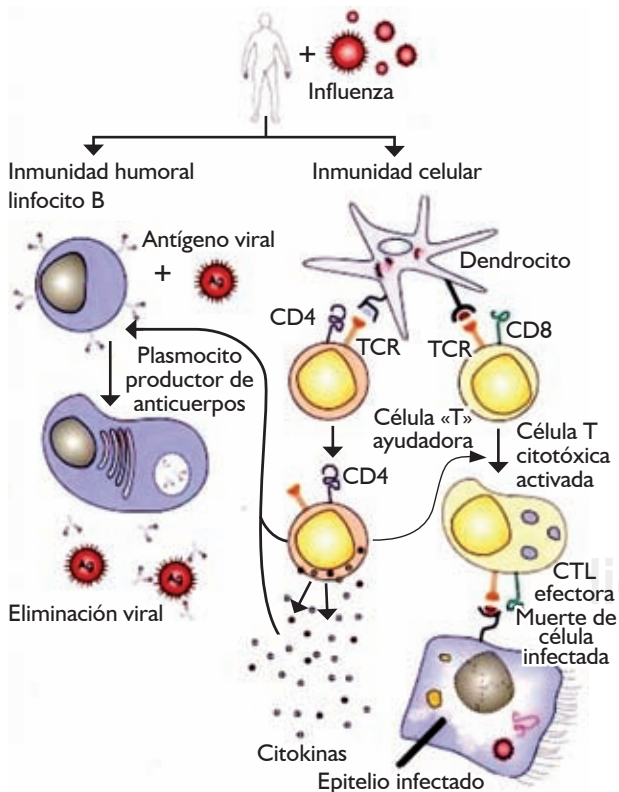


Figura 9. Los virus de la influenza portadores del factor de virulencia PB-2 “roban la contraseña” del ARN mensajero celular. Tal contraseña o caperuza es un fragmento corto o adicional de ARN presente al inicio de cualquier ARNm; de este modo, secuestran la polimerasa del hospedador con beneficio propio y se multiplican más rápidamente, causando la muerte de las células infectadas.



conocida. En China y otros países del sureste asiático se ha reportado casos y microepidemias causadas por H5N1 acompañadas de fiebre alta, faringitis, neumonía de curso rápido, diarrea y otros síntomas intestinales, conjuntivitis y encefalitis aguda.^{8,9} Los enfermos pulmonares hospitalizados progresaron rápidamente al síndrome del distrés respiratorio agudo, acompañado de linfopenia, necrosis hepática centrolobulillar, y necrosis renal aguda tubular con incremento sérico de ciertas citocinas como IL-6, interferón- γ y receptor soluble de IL-2; en los estudios *post mortem* se confirmó la presencia del m-ARN generador del factor de necrosis tumoral- α en exceso, con daño alveolar difuso y extendido más un síndrome de hemofagocitosis e hipocelularidad de la médula ósea. En el laboratorio se comprobó

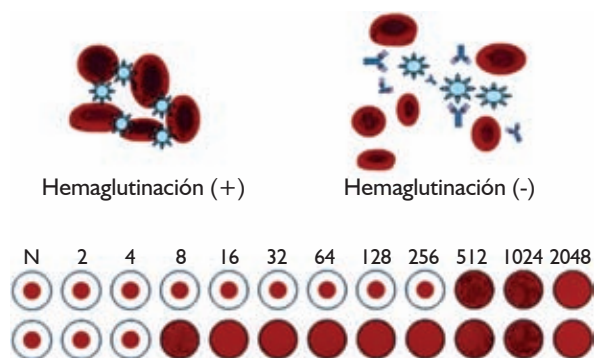


Figura 11. En el laboratorio clínico se realizan pruebas de inhibición de la hemaglutinación con eritrocitos de pavo previamente lavados. En la hemaglutinación (+) el virus se liga sobre el receptor del eritrocito. En presencia de los anticuerpos bloqueadores los viriones son aglomerados por los anticuerpos circulantes. Las dos barras abajo demuestran el título inicial 1:8 contra el título postinfección a las dos semanas 1:512, si la diferencia entre los dos títulos es de cuatro veces o más, la prueba se considera positiva.

Figura 10. Los viriones de la influenza porcina invaden el espacio bronquioloalveolar, de este modo, se inicia la respuesta inmune adquirida. Los linfocitos B se transforman en plasmocitos productores de anticuerpos. Las células dendríticas toman el antígeno y lo procesan para ser presentado a los receptores de los linfocitos CD4 y CD8; los primeros se activan liberando diversas citocinas, los segundos generan células efectoras capaces de causar la muerte de los epitelios infectados por el virus.

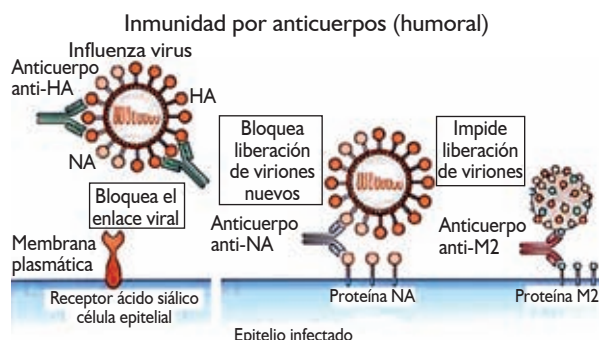


Figura 12. La inmunidad humoral protectora funciona de tres maneras: a) se generan anticuerpos que impiden el enlace de hemaglutinina (HA) con el receptor epitelial de ácido siálico. b) Se producen antiNA para bloquear la liberación final de los viriones maduros. c) los antiM2 heterotípicos impiden la síntesis de la cápside. La vacunación oportuna favorece este proceso protector.

que las cepas hipervirulentas de H5N1 aisladas en China y Vietnam indujeron la liberación de citocinas proinflamatorias: IL-10, interferón beta (IFN- β), RANTES, IL-6 y principalmente FNT- α ligado con la presencia del gen viral NS. La neumonitis cursó con letalidad fulminante de 60% o más, y no dio tiempo al desarrollo de superinfecciones bacterianas agregadas.^{10,11}

La respuesta inmune del pulmón

Los virus de la influenza son por definición parásitos intracelulares obligados. Cuando el virus llega a los bronquiolos desencadena la respuesta innata en un plazo de 0 a 4 horas. Al cabo de cinco días, los antígenos virales han sido reconocidos por los receptores de los linfocitos que proliferan clonalmente, diferenciándose; se establecen también «células de memoria» para cada antígeno en particular y se mantienen vivas por largo tiempo y, cuando más tarde se reencuentran con el antígeno, ocurre una respuesta anamnésica muy rápida y más vigorosa, sin perder de vista que los linfocitos T citotóxicos sirven para reconocer y destruir las células infectadas, limitando así el avance del proceso infeccioso (figura 10).

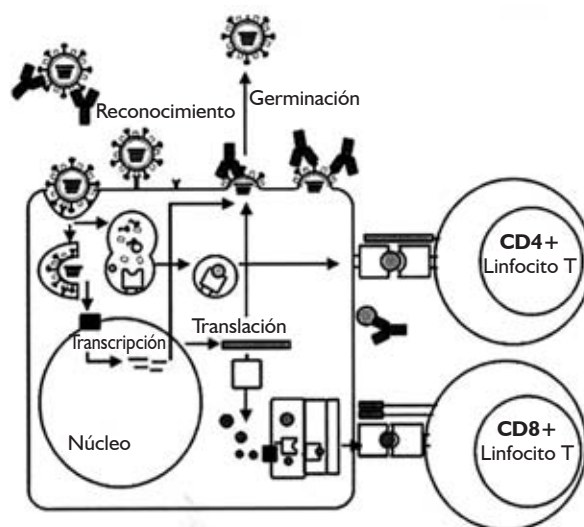


Figura 13. El virión de la influenza se une sobre los receptores epiteliales del ácido siálico y penetra en la vesícula endosómica desdoblándose por efectos del pH ácido; finalmente llega al núcleo iniciándose la transcripción y la traslación. Las glicoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) sintetizadas son reconocidas por los linfocitos T CD4 y CD8 para comenzar el proceso de inmunidad celular. La gemación final del virión maduro es impedida por los anticuerpos antiNA.

El ataque viral primario suele facilitar la infección bacteriana secundaria por neumococos y estafilococos; el complemento sérico se activa por la vía alterna, fijándose sobre la superficie de la bacteria con formación de poros (bacteriólisis), aunque a distancia se generan otros efectos: los fragmentos C3b y C4b promueven la opsonización y fagocitosis por macrófagos; C3a, C4a y C5a tienen efecto proinflamatorio, producen un incremento del diámetro vasculocapilar y se aumenta la permeabilidad por la relajación del endotelio, con expresión de las moléculas de adhesión endotelial, a veces se genera incluso la coagulación local y el taponamiento capilar y, a través de las citocinas liberadas se induce la quimiotaxis, es decir atracción de neutrófilos y linfocitos hacia el sitio de la infección pulmonar.³

La neumonitis aguda es causada por la presencia local de FNT- α , IL-1 e IL-6 producidas por macrófagos activados (primera línea defensiva), que a su

vez propician la síntesis de la proteína C reactiva y lectinas. El llamado factor estimulante de las colonias (FECO) es responsable de la leucocitosis y en la médula ósea hay una producción acelerada de fagocitos nuevos, listos para reemplazar a los que morirán en el pulmón inflamado.

Los interferones (IFNs) tienen efecto antiviral pronunciado: el interferón alfa (IFN- α) es un monómero de 18 kD producido por los leucocitos, capaz de incrementar hasta 100 veces la producción de la proteína del complejo de histocompatibilidad mayor (CHM-I). El interferón beta (IFN- β), monómero con 20 kD, se origina en los fibroblastos y otras células, activa también la presentación de los antígenos y pone en marcha los linfocitos asesinos naturales (NK) y bloquea la replicación viral. Los dos interferones impiden la síntesis de todos los ácidos nucleicos y proteínas de las células infectadas, incluso en otras proximales, y contribuyen a promover la expresión rápida de CHM-I y otras proteínas transportadoras de péptidos; de este modo se facilita la presentación exitosa de los antígenos virales procesados hacia los linfocitos T citotóxicos, también se logra proteger de la citólisis a las células no infectadas. La IL-12 producto del macrófago tiene un rol coadyuvante con el IFN- β . Los linfocitos NK suelen activar las citólisis dependiente de anticuerpos (CDA) por medio de la molécula CD-16 receptora de la porción Fc de la IgG.⁶

La inmunidad innata temprana es prerequisite esencial para el sano desarrollo de la inmunidad adaptativa tardía, ambas sirven para limitar la carga viral y antigénica, considerando que los linfocitos B, T y NK se movilizan en presencia de las moléculas activadoras generadas cuando el sistema innato es «prendido» por el virus; sin embargo, varios virus de influenza codifican el péptido no estructural I (NS-I) con efecto antagónico contra los IFN- α y β , muy probablemente NS-I actúa al «secuestrar» el ds-ARN, de tal modo se impide el encuentro y reconocimiento con esa molécula que, de otra manera, desencadenaría la liberación de los interferones.

La respuesta adaptativa requiere mayor tiempo para ser efectiva, sirve para neutralizar y erradicar el virus por medio de anticuerpos secretores (IgA) o circulantes (IgM, IgG) o con ayuda de los linfocitos citotóxicos (LCT). No se ha confirmado la protección cruzada entre los virus de influenza A y B, por lo que ambos deberán ser incluidos en las vacunas para humanos. En síntesis: la infección por influenza induce la producción local y sistémica de inmunoglobulinas (inmunidad humoral) cuando los linfocitos T se dividen clonalmente y se transforman en plasmocitos productores; sin embargo, también se requiere de la respuesta independiente LCT (inmunidad celular), igualmente importante para la recuperación de la infección respiratoria aguda y la resistencia contra la reinfección.⁶

Inmunidad adquirida humoral

Los linfocitos B (Lin-B) reconocen los antígenos (Ag) virales o epítomos y se transforman en plasmocitos, capaces de sintetizar los anticuerpos (Ac). La especificidad antigénica se explica por el reacomodo de los genes codificadores en la región hipervariable de las inmunoglobulinas (Ig) cuando los linfocitos

71

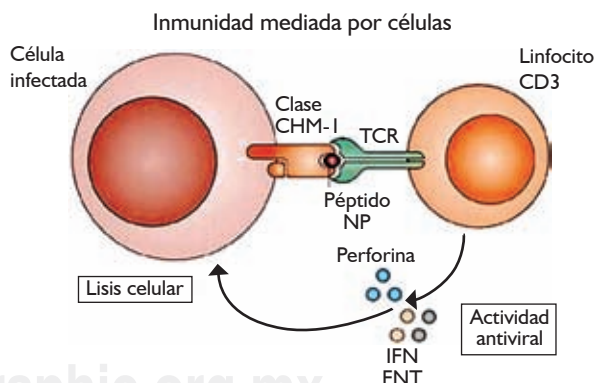


Figura 14. Inmunidad celular citolítica. El linfocito CD8 reconoce los antígenos presentados con ayuda del CHM-I y como respuesta, se sintetiza la perforina que puede penetrar la membrana por citólisis, se genera también interferón γ con efecto antiviral neto, así se destruyen las células infectadas y se reduce la generación final de viriones.

aún residen en la médula ósea, trasladándose por la circulación para estacionarse en los órganos linfoides (bazo, ganglios linfáticos, intestino). ¿De qué modo se reconocen los antígenos virales? Los linfocitos B identifican los epítomos a través de inmunoglobulinas dispuestas sobre la membrana celular, dándose luego el switch de clase IgM a IgG, de este modo se incrementa la especificidad-afinidad mientras

la diferenciación celular se encamina por dos vías distintas: a) células de memoria y b) plasmocitos, esas células continúan la división clonal propiciada por las citocinas. La IgA se genera en la mucosa nasofaríngea alta y sirve para neutralizar y reducir la carga de la primoinfección respiratoria, mientras la IgG tiene como función principal proteger el aparato bronquioloalveolar bajo.^{3,6}

La infección primaria genera anticuerpos contra las glicoproteínas superficiales HA y NA,

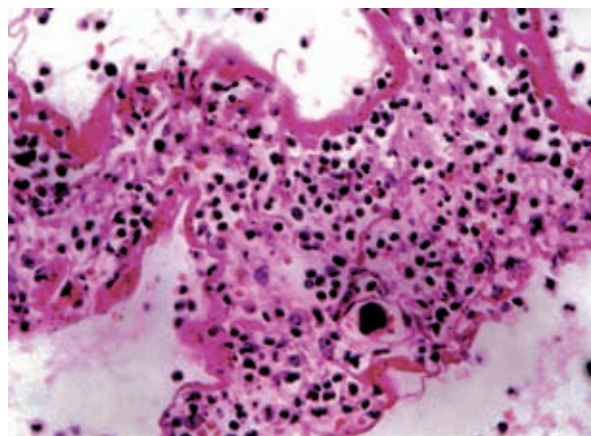


Figura 15. Neumonitis primaria por influenza A H1N1 porcina. Es prominente la existencia de membranas hialinas, eosinófilas que recubren las paredes alveolares dañadas. En el intersticio celular con infiltrado inflamatorio mononuclear se ve un núcleo aberrante y agrandado del neumocito tipo II infectado (tinción H&E, 40X).

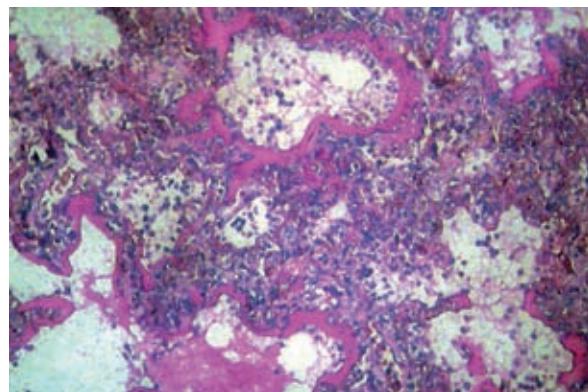


Figura 17. Las membranas hialinas son ricas en carbohidratos y se han teñido nítidamente. Los alvéolos están casi borrados por salida de líquido edematoso y del infiltrado mononuclear (tinción PAS, 10X).

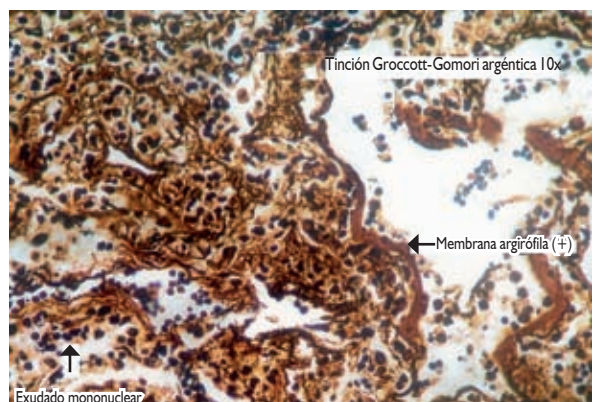


Figura 16. El tejido pulmonar está edematoso e inflamado, con separación de las fibras elásticas. El ducto alveolar tapizado por membranas argirófilas (tinción H&E, 40X).

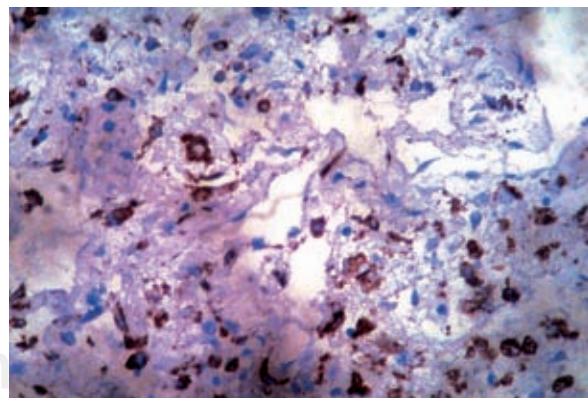


Figura 18. Macrófagos activados en color café, son fagocitos y tienen capacidad de presentar los antígenos virales frente al linfocito T. Los macrófagos juegan papel importante en la respuesta proinflamatoria (tinción con inmunomarcador CD68, 20X).

además de los péptidos M y NP. Con técnicas finas de microneutralización viral (MNV) o inhibición de la hemaglutinación (IHA) es factible titular el nivel de los anticuerpos alcanzados en las cuatro a siete semanas postinfección y luego declinan (figura 11).

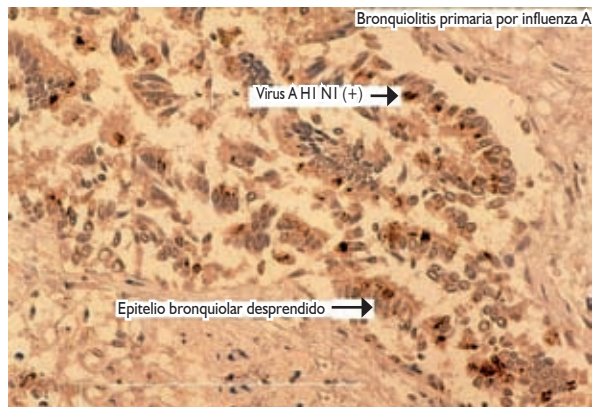


Figura 19. El virus de la influenza se multiplica selectivamente en las células CLARA del bronquiolo humano. Produce degeneración, edema y apoptosis con desprendimiento (immunotinción viral selectiva, color café intenso, 20X).

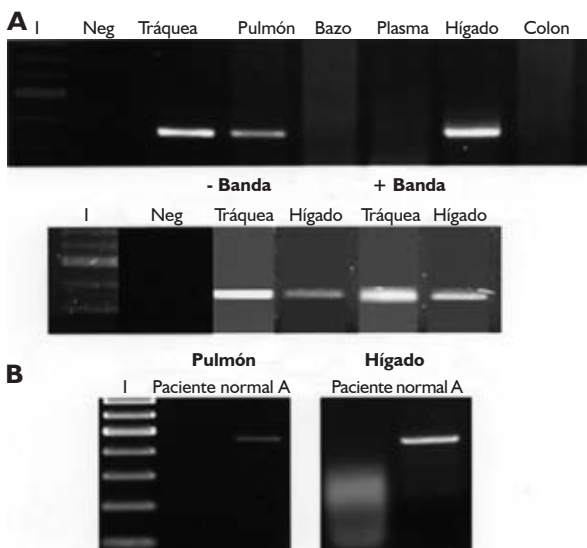


Figura 20. Los fragmentos de los tejidos recolectados en la necropsia se remiten al laboratorio de patología molecular, en donde se realiza la técnica RT-PCR fina y muy sensible, la cual sirve para medir la presencia de virus en replicación.

Gracias a las células de memoria de vida larga, los anticuerpos se generan con mayor rapidez en la reinfección. De modo arbitrario, los expertos han considerado los títulos IHA 1:40 ó MNV 1:8 como «protectores»; aunque los anticuerpos antiNA no reducen la infectividad, sí abaten la liberación final de los viriones en la célula infectada.⁶

A fin de medir los efectos de las vacunas vivas atenuadas que se aplican por aerosol (flu mist) se acostumbra medir los títulos de IgA e IgG contra HA viral en la secreción nasal de los niños inmunizados. La presencia adicional de IgG sérica medible se considera indicio de la protección antiviral amplificada. Los anticuerpos específicos se ligan sobre la superficie del virión (neutralización), otros más facilitan la lisis de las células infectadas por citotoxicidad-anticuerpos-dependiente o por efecto de activación del complemento.

El hospedador infectado que sobrevive suele ser inmune contra el virus de la influenza homólogo; sin embargo, la enfermedad se repite a pesar de los anticuerpos existentes. La explicación reside en la plasticidad genérica del virus A H1N1; por ejemplo,

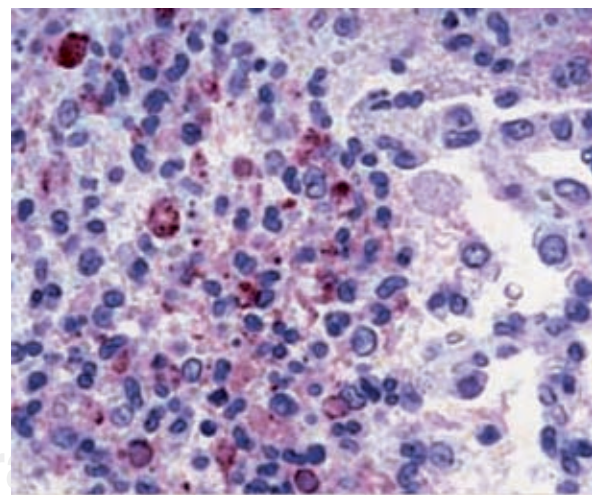


Figura 21. En el laboratorio de virología molecular se purifica la hemaglutinina (HA) del virus A H1N1. Se inyecta el reactivo en los hurones y se preparan los anticuerpos monoclonales con alta sensibilidad, se utiliza para detectar el virus en el núcleo y citoplasma de las células humanas infectadas (157X).

la HA lleva en la porción externa el receptor de ácido siálico, blanco principal de los anticuerpos neutralizantes y de los linfocitos T CT, ambos ejercen presión inmunológica continuada. El cambio antigénico ocurre al fabricarse las copias del ARN viral que resultan en cambios o sustituciones de los aminoácidos estructurales (deriva antigénica); de ese modo, la HA se transforma y evade la respuesta inmune; mas rara vez, un gen viral completo se modifica por adquisición de otra especie, es el proceso de recombinación genética que se da entre los virus adaptables a los humanos, cerdos, aves y otras especies. La *figura 12* representa los efectos conocidos de la inmunidad humoral contra la HA, la NA y el péptido de la cápside M2.³

La respuesta inmune celular

Las células dendríticas tienen como función principal ser presentadoras profesionales de los antígenos procesados, son derivadas de un grupo de leucocitos de la médula ósea especializadas en la captación, transporte, y presentación del antígeno frente a los linfocitos T; llevan en su membrana receptores específicos y después de estar en contacto con el

antígeno se multiplican y se dirigen hacia los ganglios linfáticos pulmonares mediastinales. La muestra antigénica es procesada y queda finalmente fijada en la superficie del dendrocito, los péptidos más pequeños son presentados a través de un fragmento del CHM I y II, las células dendríticas maduras presentan los antígenos endógenos resultantes de la primoinfección viral a los linfocitos T CD8, usando las moléculas CHM tipo I, mientras los antígenos exógenos se presentan por las moléculas CHM tipo II reconocidas por los linfocitos T CD4 (*figura 13*). En el laboratorio se ha comprobado que los dendrocitos acarreadores de antígenos virales obtenidos de las células virales infectadas suelen transferir esa información a otros dendrocitos del ganglio linfático vecino y, a su vez, los retransmiten a los linfocitos T CD8 (presentación cruzada), todas esas células activadas migran al sitio de la inflamación y participan en la respuesta antiviral.^{3,6}

Habiéndose recuperado de la influenza infección, quedan almacenadas las células de memoria dentro de una subclase longeva de linfocitos T y tienen requerimientos de señales coestimuladoras menores en comparación con los linfocitos «ingenuos»; por ello responden velozmente a la rees-

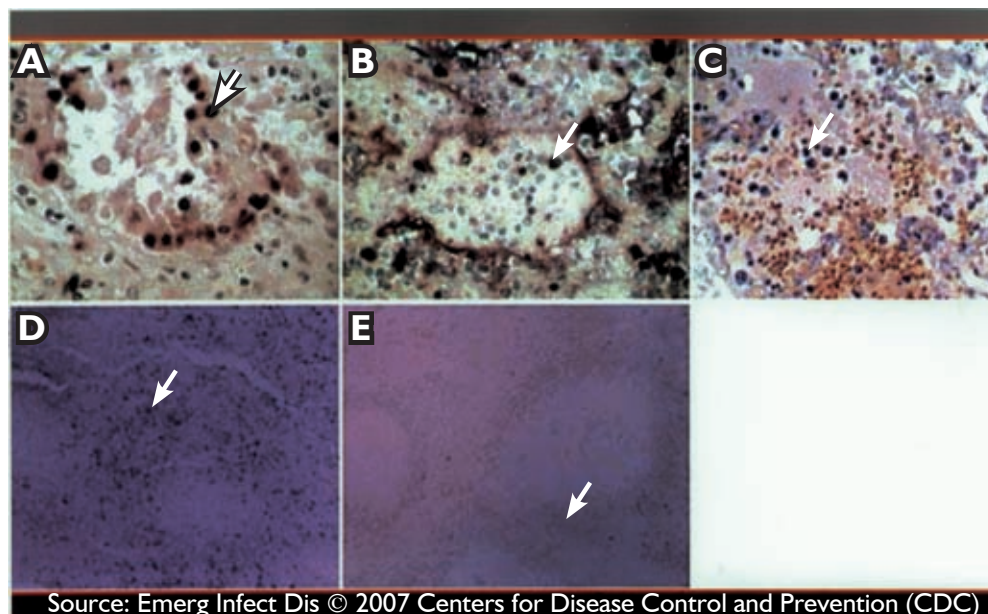


Figura 22. La cepa aviar hipervirulenta H5N1 destruye prácticamente todas las células del revestimiento alveolar con apoptosis de neutrófilos y macrófagos. **A:** daño inicial. **E:** apoptosis total del pulmón infectado, estudio seriado (inmunotinción viral, 20X).

estimulación antigénica. En la etapa de reinfección participan los linfocitos CD4 y CD8, mientras en la primoinfección viral sólo participan los linfocitos T CD8.

Los linfocitos T CD4 tienen otra función colateral importante de ayudar y cooperar con los linfocitos B para la generación de anticuerpos antiHA y antiNA. Advuértase que los epítomos de

HA reconocidos por los linfocitos T CD4 cooperadores son distintos de aquéllos reconocidos por los anticuerpos neutralizantes. Atendiendo a la función de los linfocitos T, se distinguen dos subtipos principales: los cooperadores (Th, por *helper*) y citolíticos (Tc). Son cooperadores los que interactúan con otros linfocitos B o T y les ayudan a dividirse o diferenciarse; en el caso de los linfocitos B sirven para formar anticuerpos, otros Th colabo-

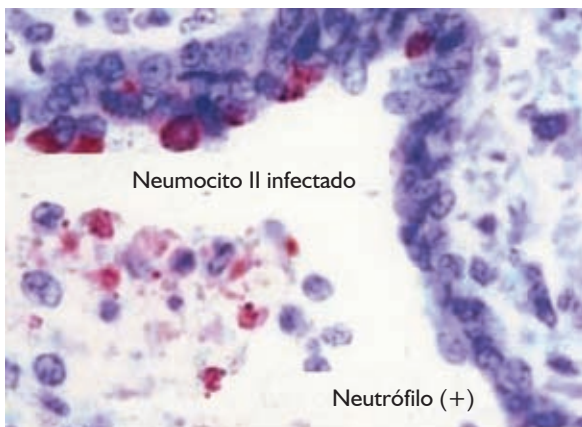


Figura 23. La inmunohistoquímica selectiva para hemaglutinina (HA) permite confirmar el ataque de los neumocitos tipo II y macrófagos alveolares (tinción con anticuerpo monoclonal antiHA, 20X).

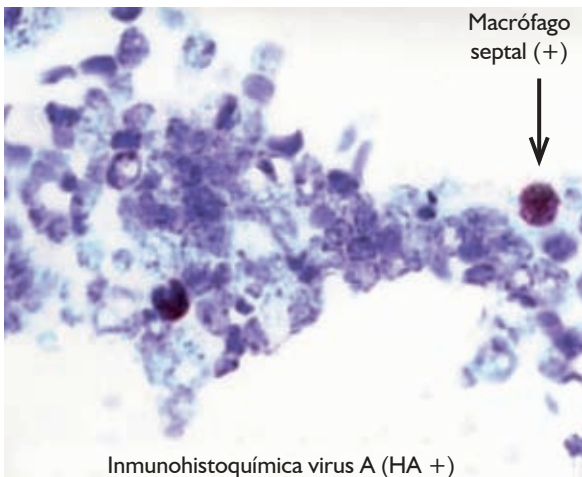


Figura 24. Corte histológico del septo alveolar. Caso de influenza neumónica H1N1 porcina, confirmada por cultivo *in vitro* del virus A causal (20X).

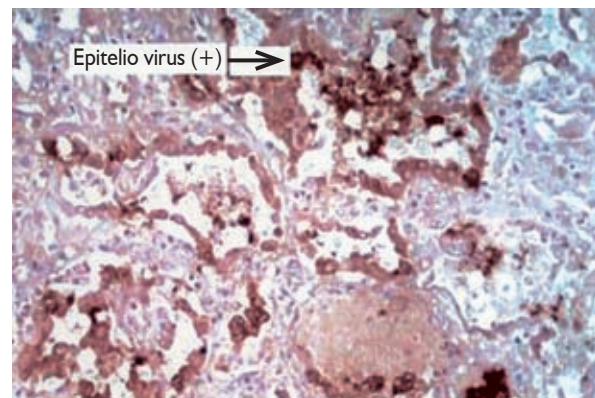


Figura 25. El virus aviar H5N1 de origen asiático produjo mortandad aparatosa de pollos, pavos y patos domésticos. Ocasionalmente generó microepidemias mortíferas en los convivientes con aves atacadas, provocando una tormenta de citocinas fatal (inmunotinción viral [color café], 30X).

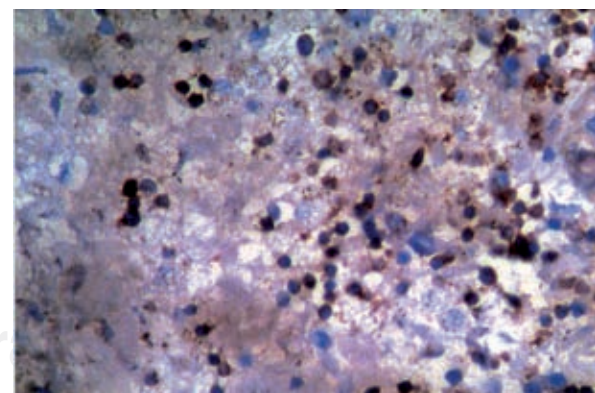


Figura 26. El epitelio alveolar, los neumocitos y los fagocitos sufrieron apoptosis, causada por la replicación masiva del virus H5 en el pulmón humano. Afortunadamente, la infección se propaga rara vez de humano a humano (60X).

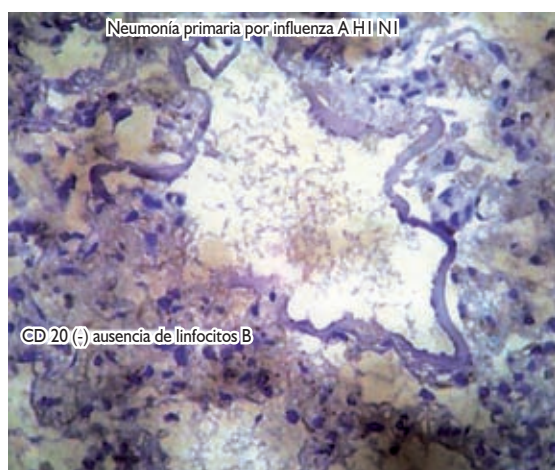


Figura 27. Los linfocitos B reconocen los antígenos virales transformándose en plasmocitos que sintetizan las Ig protectoras. El enfermo falleció por ataque del virus porcino A H1N1, no pudo encontrarse ningún linfocito B dentro del pulmón atacado.

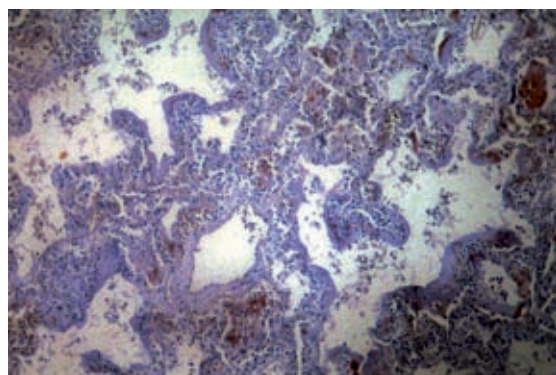
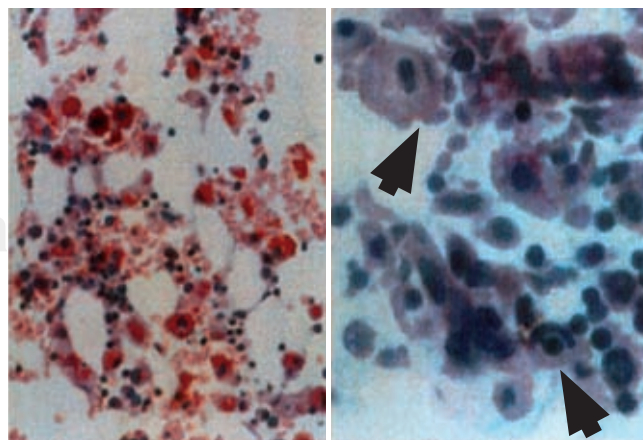


Figura 28. El virus de la influenza A destruye selectivamente los neumocitos tipo II productores del surfactante A, sustancia que facilita la distensión de los alvéolos y contribuye a preservar la elasticidad pulmonar. En un caso humano se demostró la ausencia total del surfactante por efectos del virus invasor (tinción Surfac SF-A [-]).

Figura 29. En las autopsias realizadas en el Departamento de Patología de La Universidad de Hong Kong, se examinó con mucho detalle la médula ósea de dos enfermos con neumonía fulminante causada por el virus A H5N1. Se demostró hipocelularidad con aumento notable de los histiocitos (síndrome de hemofagocitosis inducida). (Tinción H&E, 90X).

ran con los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos) para destruir a los agentes patógenos. La cooperación consiste en forjar señales químicas o citocinas, verdaderas hormonas inmunoactivas. Los linfocitos Tc interactúan con las células diana infectadas por el virus, liberando las proteínas llamadas perforinas que las lisan en pocos minutos (figura 14). En otros casos, la citólisis se da sin intervención de perforinas, por efecto de cierta molécula presente en la membrana del linfocito T (CD 95L) contra otra molécula de la célula diana (CD95); las señales originadas por CD95 inducen apoptosis, mecanismo de importancia para la extinción de respuestas inmunitarias. Casi todos los linfocitos Th expresan en la membrana CD4, mientras casi todos los linfocitos Tc expresan CD8. Algunos de los Th secretan principalmente IL2, INF β - γ y se conocen como Th1; otros en cambio secretan principalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 y se les ha llamado Th2; estos últimos sirven principalmente para atender, activar y ayudar a los linfocitos B. En cambio, los Th1 cooperan más bien con los macrófagos y con otros linfocitos T. En ratones de laboratorio el virus de la influenza A H1N1 parecería inducir una respuesta Th1 más vigorosa; sin embargo, algunas de las citocinas propias de Th2, como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, se han encontrado también en los pulmones de los animales infectados.³⁻⁶



Histopatología de la influenza humana

En fecha reciente, los investigadores de la morfo-patología microscópica lograron refinar sustancialmente los procesos para el estudio de los tejidos pulmonares dañados por la influenza, a través del perfeccionamiento de las tinciones para células y estructuras específicas, principalmente el uso de los llamados inmunomarcadores de membrana; pero además se ha perfeccionado la búsqueda selectiva de células infectadas por el virus A por medio de la inmunohistoquímica viral apoyada en el uso de los anticuerpos monoclonales (Ac MI) de alta especificidad. Los materiales de investigación propios para estos propósitos son: a) las biopsias endobronquiales de humanos infectados obtenidas durante el curso temprano de la enfermedad;^{12,13} b) fragmentos de bronquios, pulmón, hígado, intestinos cortados en fresco por criocongelación o aquéllos previamente fijados en formaldehído, obtenidos durante el estudio *post mortem* de los fallecidos por neumonitis viral primaria con o sin infección bacteriana agregada;¹⁴⁻¹⁶ c) fragmentos pequeños o exudados de bronquios y pulmones utilizados para demostrar la replicación activa del virus A, en el laboratorio se observa la existencia de bandas visibles del ARN con técnicas de TR-PCR¹⁷ (reacción en cadena de la polimerasa); d) tinciones histológicas clásicas modificadas para teñir carbohidratos como el ácido peryódico de Schiff (PAS), la tinción argéntica de Grocott-Gomori (GG) sirve para excluir la existencia de hongos patógenos y *Pneumocystis carinii*, el método Ziehl-Neelsen para mycobacterias y el más utilizado método de hematoxilina-eosina empleado por casi todos los histopatólogos;¹⁸ adicionalmente, en los tejidos se puede demostrar la presencia anormal y excesiva del FNT- α y de células pulmonares diversas en proceso de apoptosis viral masiva. Los materiales se obtienen principalmente de los enfermos atacados violentamente por el virus aviar H5N1 o de las víctimas muertas por la influenza A pandémica 1918 (H1N1); 1957-59 (H2N2); 1968 (H3N2); y

2009-10 (H1N1 porcino/S-OIV). La histopatología clásica de la influenza fue descrita magistralmente y con detalles en el libro del Dr. J. Mulder publicado en 1972.¹⁸

En las primeras descripciones histopatológicas se apuntó el daño inflamatorio de los grandes bronquios y bronquiólos, así como el de pulmones condensados y duros con lesiones edematohemorrágicas, distribuidas principalmente en lóbulos basales; en el corte pulmonar se vio el escape de un material serosanguinolento o francamente purulento.^{14,15,19}

Bajo el microscopio, los tabiques interalveolares estaban engrosados por cúmulos del infiltrado inflamatorio mixto, muy abundante, con polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos activados, fibrina escasa y líquido de edema; la luz alveolar se encontró revestida por membranas hialinas características (*figura 15*) con la tinción GG se confirmó la argirofilia de las membranas laminadas con desorganización del tejido pulmonar edematoso (*figura 16*). La tinción PAS ha permitido visualizar con detalle y elegancia las membranas teñidas de color rosa mexicano y la existencia del edema intraalveolar neto con microhemorragias agregadas (*figura 17*); la neumonitis viral primaria suele generar daño bronquioloalveolar difuso y extendido.

Después de examinar los pulmones infectados por virus porcino A H1N1 2009 con el empleo de los inmunomarcadores de membrana se demostró la presencia de macrófagos alveolares activados en abundancia, distribuidos tanto en el tabique como en la luz de los alvéolos (*figura 18*); estos fagocitos «profesionales» juegan un papel principal como presentadores de los antígenos virales procesados.

En los laboratorios de investigación se desarrollaron las técnicas de inmunohistoquímica viral selectiva, habiéndose confirmado la bronquiolititis necrotizante con desprendimiento del epitelio (*figura 19*). Los fragmentos de tráquea, pulmón, bazo, hígado y plasma fueron examinados por el método muy sensible de RT-PCR y se encontraron bandas positivas sólo en las muestras de tráquea,

pulmón e hígado, pero no en bazo, plasma o colon (figura 20); sin embargo, en algunos niños asiáticos muertos con diarrea se logró demostrar el virus dentro del epitelio intestinal.

Más recientemente se pudo confeccionar anticuerpos monoclonales específicos contra HA purificada y, con ese reactivo, se confirmó la replicación viral activa dentro de los macrófagos alveolares y los neutrófilos (figura 21).

Los morfolpatólogos expertos del CDC examinaron minuciosamente las muestras pulmonares *post mortem* obtenidas de los enfermos asiáticos que fallecieron con síndrome de distrés respiratorio y tormenta de citocinas, causada por el virus H5N1. Con gran sorpresa se observó el daño masivo del epitelio alveolar y apoptosis intensa, de tal manera que las paredes del alvéolo quedaban casi desnudas (figura 22) y se reafirmó el ataque central contra los neumocitos tipo II y los macrófagos (figura 23); en otros cortes se observó ataque total contra los neumocitos y linfocitos del tabique septal (figura 24). En dos enfermos chinos muertos por neumonía fulminante se demostró la presencia del FNT- α con citólisis masiva de los inmunocitos (figura 25). En los laboratorios de investigación de la Universidad de Hong Kong se observó la existencia de cepas aviares H5 hipervirulentas, tal es el caso de A/Vietnam/1203/04 y la tormenta de citocinas letal fue atribuida a la existencia de un complejo viral de polimerasas «hiperactivo», asociado con otro fragmento del gene no estructural NS-I que bloquea la producción de interferones protectores. Como es sabido, las polimerasas del virus regulan la efectividad de la transcripción y la velocidad de la replicación del H5N1; hubo correlación positiva entre la intensidad de la transcripción viral y el nivel excesivo del FNT- α medido en el suero de los enfermos y en las lesiones pulmonares de los fallecidos, proceso que no pudo ser detenido ni con el uso de los medicamentos antivirales.

En los pulmones atacados por el virus A H1N1 porcino 2009 se aplicó el inmunomarcador CD3 para teñir los linfocitos T, habiéndose confirmado

la activación total de las células liberadoras de citocinas (figura 26). Con el marcador CD20 para linfocitos B fue sorprendente la ausencia de tales células de los pulmones infectados (figura 27). Se sabe que los virus A pueden dañar tempranamente los neumocitos tipo II y, cuando se aplicó la inmunotinción específica del surfactante A, se obtuvo resultado francamente negativo (figura 28).

Finalmente, desde las primeras autopsias practicadas en Hong Kong, China, se observó que el virus aviar H5N1 puede atacar la médula ósea y los ganglios linfáticos, generando el síndrome de hemofagocitosis con hipocelularidad asociada, clínicamente se tradujo en linfopenia, trombocitopenia y trastornos de la coagulación (figura 29). En el curso tardío de la influenza humana se ha encontrado metaplasia escamosa y fibrosis pulmonar reparadora. Algunos pocos enfermos desarrollaron miocarditis viral, necrosis hepática centrolobulillar y daño de túbulos renales causados durante la fase virémica. Los estudios *post mortem* y la correlación clinicopatológica son de un valor enorme para la ciencia médica, herramientas de gran utilidad para educar a los médicos jóvenes, razón suficiente para ser apreciadas y apoyadas como insumos básicos de la calidad en el trabajo hospitalario.

¿Cómo se identificó el virus porcino nuevo, 2009?

Marzo 30, 2009, en San Diego California un niño de diez años, asmático, presentó fiebre, tos y vómitos; el primero de abril fue visto en una clínica de urgencias y se recuperó después de una semana. Le fue tomada una muestra de exudado nasofaríngeo en donde se logró aislar un virus de la influenza; el laboratorio local no pudo subtipificarlo y, de acuerdo con el protocolo de procedimientos, lo remitió al Laboratorio de Referencia para ser analizado con más detalle. Se confirmó como influenza A, pero fue negativa al ser probada contra los subtipos H1 y H3 con el método RT-PCR a tiempo real. En abril 15, el CDC de Atlanta recibió la muestra clínica y

aplicó el protocolo de los patógenos nuevos emergentes, habiéndose identificado un virus nuevo, A H1N1 de origen porcino. Ese mismo día, se dio aviso al Departamento de Salud Pública de California, iniciándose la investigación epidemiológica «en campo». La cepa nueva contenía genes de ARN semejantes a los encontrados en las pjaras de cerdos norteamericanos, llevaba también otros genes procedentes de los cerdos en Eurasia, información que fue checada contra los datos acumulados por el Banco Genético Internacional (Gen-Bank).^{20,21}

Marzo 28, en el Condado Imperial de California una niña de nueve años enfermó con fiebre y tos. Fue atendida en una clínica donde se le tomó exudado nasofaríngeo y tratada con amoxicilina-clavulanato. La muestra fue recibida por el Laboratorio del *Naval Health Research Center* de San Diego, California, y se aisló un virus de influenza A que tampoco pudo ser subtipificado; por tanto, se transportó al CDC y fue recibido en abril 17, habiéndose identificado también el neovirus porcino A H1N1. Debe aclararse que los dos enfermos nunca estuvieron en contacto cercano ni tampoco habían sido expuestos a los cerdos. Abril 17, ambos casos de interés epidemiológico fueron notificados de inmediato a la Organización Mundial de la Salud, de acuerdo con el Reglamento de Regulación Sanitaria Internacional. Debe advertirse, el laboratorio del CDC había desarrollado pruebas RT-PCR contra virus de influenza A y B, H1, H3 y 15 subtipos aviares distintos; sin embargo, fue necesario desarrollar un método de diagnóstico específico para el virus porcino S-OIV y difundirlo rápidamente por toda la Red de Vigilancia Global de la Influenza, publicado también por la OMS (www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf).

Los 49 primeros aislamientos logrados en Estados Unidos del virus porcino nuevo cultivaron sin problemas en las células del riñón canino (MDCK) y se practicó el estudio genoviroológico total con secuencia de nucleótidos, usando el Big Dye Terminator automatizado; más tarde los datos fueron

ensamblados con ayuda del paquete software Gene-codes. Del estudio genético comparativo con el método de máxima probabilidad disponible en el paquete GARLI 0.96b7, pudo construirse por inferencia el árbol filogenético más probable del virus y se identificaron así los parientes más cercanos. De abril 15 a mayo 5 2009, el CDC confirmó en EUA 642 infecciones humanas repartidas por los 46 Estados de la Unión. La investigación epidemiológica acuciosa permitió demostrar que 18% habían regresado de un viaje a México en los siete días previos al inicio de la enfermedad, en ese país se identificaron también cuatro brotes escolares: Carolina del Sur con siete estudiantes, Delaware 22 niños de secundaria, Texas cinco alumnos y Nueva York 70 escolares, más seis docentes y algunos familiares de los enfermos y se observó: 40% de los atacados tenían 10-18 años de edad y sólo 5% eran mayores de 51 años.²² Esta información sirve para subrayar la gran importancia de laboratorio clínico y de la red organizada de referencia entre los Laboratorios Regionales y el CDC Central, equipados con tecnología virológica de «punta» y robots automatizados, listos para desgajar y recomponer los péptidos, los genes y el árbol filogenético de cualquier aislamiento viral nuevo; por otro lado, resalta la importancia capital de la investigación epidemiológica para recoger datos confiables con rapidez, calcular las tasas de ataque e identificar los grupos más afectados, todo ello, encaminado a proteger la salud de la población, defender la economía y garantizar la seguridad de todos. Lo que se gasta en investigar, se recoge con creces y ganancias. En Estados Unidos y Canadá se cerraron muy pocas escuelas, nunca fueron clausurados los restaurantes ni los sitios turísticos, mucho menos los lugares de trabajo y producción.

¿Cómo se inició el brote mexicano de influenza, 2009?

En los primeros días de abril 2009 en la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud

se registró un incremento de los casos por influenza confirmados por laboratorio del grupo de 20 a 40 años de edad y se aislaron algunas cepas del virus H1N1 estacional. En los años previos, de acuerdo con los registros, la temporada de influenza corría de octubre a fines de marzo y fueron más atacados los mayores de 60 años²³ (figura 30). Entre el 1 de enero y el 11 de abril de 2009, en México se habían confirmado 313 casos de influenza y 218 eran del Distrito Federal (D.F.); mientras que en el mismo periodo del 2008 sólo se confirmaron 98 y 53 eran del D.F.

A comienzos de abril de 2009, los analistas del Veratect, EUA consultores especializados en vigilancia alerta (biosurveillance) «cacharon» algunos reportes de enfermedad respiratoria aguda y febril registrados en varios estados de la República Mexicana, incluso una alerta sanitaria procedente de Perote, Veracruz. En abril 6, el Director del Veratect, Robert Hart comentó: «los datos e informes de México son muy extraños y confusos, aunque

los epidemiólogos locales se muestran preocupados por lo que está ocurriendo».²⁴

Abril 14 y 15, 2009, la Secretaría de Salud recibe la notificación en varias ciudades del país de algunos enfermos neumónicos graves, registrados en personas muy jóvenes de 20 a 40 años, con incremento simultáneo de casos y brotes que se atribuyeron a «la influenza estacional», proceso que venía en incremento desde febrero.^{25,26}

Abril 16, las autoridades mexicanas de salud emitieron otra alerta, cuando se registró la defunción por neumonía fulminante de una mujer diabética de Oaxaca, quien había sido hospitalizada en abril 4. Esta información llegó a las Agencias de Salud de los Estados Unidos, «enganchadas» con Veratect y la OPS/OMS captó también las señales preocupantes. En abril 10, la misma agencia había recibido reportes incompletos de las autoridades mexicanas y, por tal razón, solicitó a la Dirección General de Epidemiología investigar los rumores de un brote epidémico. La respuesta de regreso fue: no hay en

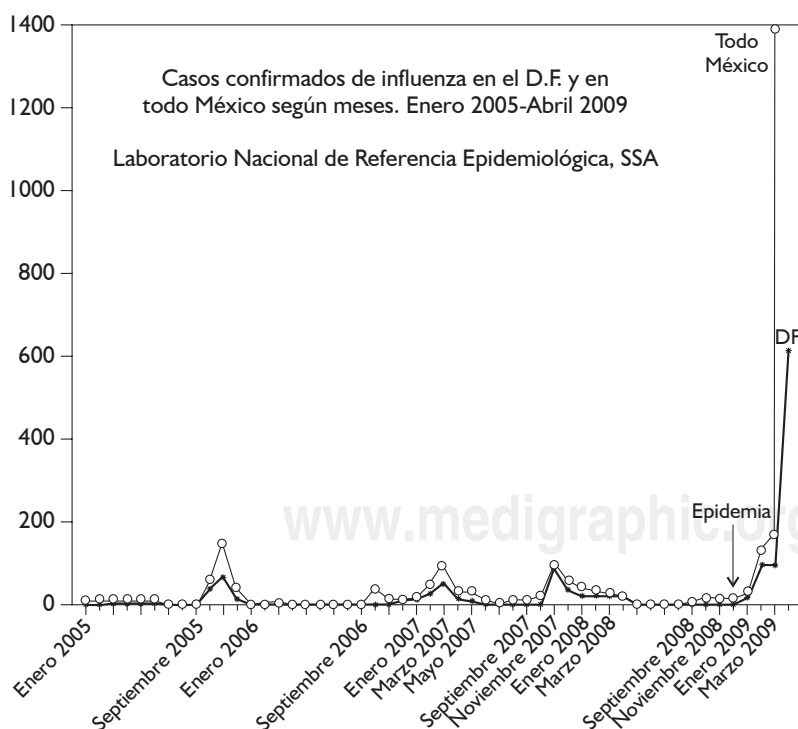


Figura 30. Epidemias de influenza registradas en México lapso 2005-2009. En enero de 2009 dio inicio un brote epidémico imprevisto, principalmente afectó la Ciudad de México y el área conurbada con más de 1,400 casos confirmados a fines de marzo. Con recursos limitados, el laboratorio del INDRE sólo pudo aislar los virus estacionales H3N2 y H1N1, pero no fue capaz de identificar el virus porcino emergente en San Luis Potosí y centro del país. (Base de datos del INDRE, Secretaría de Salud).

curso ninguna epidemia. Abril 17, la Secretaría de Salud emitió alerta nacional, requiriendo de todas las instituciones médicas, intensificar la notificación de los enfermos hospitalizados por neumonías a través de una plataforma específica de la internet. La estación de influenza había terminado en marzo, por ello se tomaron pocas muestras que fueron procesadas por inmunofluorescencia en el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) donde un solo técnico era encargado de recibir y procesar todas las muestras de las unidades de salud periférica y los hospitales del país.²³ En esta fecha, el CDC informó a México sobre el hallazgo de los dos casos confirmado de influenza porcina en California, EUA.³

Abril 22, 2009, el INDRE logró reunir 51 muestras clínicas de los enfermos respiratorios mexicanos encontrados en ese año, incluso los tejidos pulmonares de la enferma muerta en Oaxaca y fueron enviadas para su análisis al Laboratorio de Microbiología en Winnipeg, Canadá. Al día siguiente se confirmó plenamente, 12 de los casos mexicanos eran causados por el virus porcino A H1N1,³ en todos semejantes a los identificados previamente por el CDC, procedentes de California.

Abril 24, 2009, la OPS/OMS reconoció la existencia de un brote epidemiológico nuevo en curso.^{27,28} No faltaron las disculpas y se buscaba culpables: el Director de Epidemiología señaló: «la OPS debió haber actuado más rápidamente ante las alertas de influenza estacional enviadas a mediados de abril». El Secretario de Salud, Dr. JA Córdova, explicó haber sido una «confusión» y dijo no haber contradicciones ni dificultades entre la OPS y los responsables del Gobierno Mexicano. Más tarde se revisaron en retrospectiva los archivos del INDRE, la Directora Celia Alpuche, persona muy honorable, admitió «la muestra positiva más antigua de esta enfermedad, pertenece a una niña de San Luis Potosí, quien comenzó con síntomas del virus el 24 de febrero pasado» y aclaró, «el niño enfermo de Perote, Veracruz, señalado como <primer caso mexicano> por algunos, en realidad

dio resultado de laboratorio negativo» (Reforma a.m. 1 de agosto 2009). El Secretario de Salud, Dr. Córdova, comentó: «no hay nada que provoque mayor incertidumbre, que no conocer al agente al que uno se está enfrentando. Lo habíamos estado viviendo con la amenaza de la influenza aviar, fue lo que provocó el pánico de todo mundo cuando supimos que sí había otro virus mutante en México. Provocó esta reacción, en muchos casos exagerada» (Reforma a.m. 30 junio, 2009).

El curso de la epidemia en México 2009-2010

Abril 24, 2009. El Presidente de México, Lic. Felipe Calderón, por vez primera en la historia del país, invocó los poderes de emergencias delineados por la Constitución y la Ley General de Salud.^{29,30} El catalítico de esta decisión dramática fue la confirmación indudable de una cepa mutante nueva del virus A H1N1 porcino cuya letalidad era en ese momento desconocida. Algún funcionario seguramente había leído los viejos archivos referentes a las epidemias ocurridas en el siglo XIV, cuando la peste bubónica asoló Europa y Asia, y con los ordenamientos se puso en marcha la cuarentena masiva de los puertos y de las Ciudades-Estado Medievales.³¹⁻³³ Del mismo modo, la Secretaría de Salud decretó un vasto menú de intervenciones no farmacológicas (INOFA) como estrategias de mitigación comunitaria incluyendo: el cierre masivo de todas las escuelas en el Distrito Federal y el Estado de México, la recomendación de evitar las reuniones públicas, el aislamiento y la cuarentena de los enfermos, el distanciamiento social.^{34,35}

Al levantarse en la mañana del 24 de abril, los Centros Escolares con 7.5 millones de alumnos estaban cerrados y a los padres de familia se les encomendó la difícil tarea de «mantener a los niños guardados dentro del domicilio». La Ciudad de México y zona conurbada es la metrópoli más grande del mundo con más de 20 millones de habitantes, en abril 27 las autoridades decidieron

aumentar «los paros»: los restaurantes capitalinos quedaron vacíos, los estadios de fútbol sin espectadores, aunque los partidos sí fueron transmitidos por las televisoras y se añadió un alud de medidas higiénicas recomendadas. Dejaron de funcionar los cines y teatros, los cabarets, las plazas de toros, los auditorios, los billares, las bibliotecas públicas, los balnearios, los parques de diversión, los gimnasios y clubes deportivos; en las dos semanas siguientes la República Mexicana quedó en paro virtual, sólo fueron exceptuadas las farmacias, los hospitales y clínicas, los aeropuertos, el metro, y los mercados de abasto cotidiano. Anoto el comentario hecho por el Dr. Ignacio Villaseñor Ruiz, del Departamento de Salud de México, D.F: «debemos reconocer que la transmisión de la influenza no podía ser detenida, pero logramos hacer dos cosas al usar las estrategias de mitigación poblacional, la tasa de contagios fue más lenta y se logró abatir la mortalidad».³⁶ Los expertos internacionales afirmaron que México respondió pronto, con transparencia y del mejor modo posible aunque, como veremos el costo social, político y económico fue altísimo.

El Secretario de Salud, Dr. JA Córdova, investido durante la crisis con autoridad ejecutiva, fungió como vocero oficial del Gobierno y diariamente dio la información periodística pertinente y las recomendaciones, actualizadas según la marcha del brote más los datos clínicos recogidos; tuvo el acierto de invitar a los medios y los educadores a compartir el podio de la información día tras día.³⁷ Con este modelo de comunicación, las fuentes y los mensajes emitidos fueron alineados estrictamente para evitar la confusión de la población. La Dra. Lucero Rodríguez del Departamento de Promoción de la Salud señaló el uso de mascarillas faciales protectoras como «respuesta espontánea de la población para autoprotgerse».³⁸ Pero no todo fue color de rosa: el Periodista Jorge Fernández Méndez, en un análisis de opinión, escribió: ha habido una suerte de sobre-reacción y ha generado costos económicos y sociales muy altos, provocados por el protagonismo político, sin mayores reflexiones.

Hubo medidas imposibles de comprender como el cierre de restaurantes, que resultó quizás en el mayor golpe económico, de imagen y social, en esta crisis. Otros ordenamientos son simplemente inaplicables: «para llevar gente a un mitin, se lave con un compuesto en el que se utilicen ocho cucharadas soperas de desinfectantes por cada litro de agua, o que en los actos de campaña exista una distancia de 2.2 metros entre cada asistente». Una cosa es recomendar algo: otra muy diferente es ordenarlo sin tener la posibilidad de hacerlo cumplir. Mientras los restaurantes fueron obligados a cerrar, los puestos callejeros siguieron en la rutina de venta normal. ¿Alguien tiene idea cómo y a quién se le pagarán los salarios caídos de los meseros y otros trabajadores del sector? etc. (Reforma a.m. Actualidad, miércoles 6 de mayo, 2009, p2.); el artículo merece ser consultado por los interesados.

La onda epidémica primera ocurrida en el centro del país inició en abril 11 con pico máximo de 410 casos para luego disminuir a su punto descendente más bajo en mayo 25, 2009 (*figura 31*); este brote afectó principalmente el Distrito Federal con 908 casos confirmados, el Estado de México con 123, San Luis Potosí con 106, Hidalgo con 99 y Veracruz con 44; y en lo referente a la mortalidad de la semana epidemiológica 14 a la 25 se acumularon 140 defunciones por influenza (*figura 32*). La primera onda fue la más breve, se abatió después del cierre masivo de los centros escolares, por decreto.

La segunda onda epidémica

El segundo brote cursó del 25 de mayo al 8 de agosto con un pico máximo de 375 casos. La epidemia ocurrió en un año muy seco y caluroso con temperaturas de 30 °C o más y prácticamente sin lluvias. Su inicio coincidió con el regreso de los niños a las escuelas, el seis de mayo de 2009, y volvió a bajar después que los niños salieron de vacaciones durante agosto de 2009 (*figura 31*).

Junio 9, 2009. La epidemia se mantuvo en el Centro del País: México D.F con 1,823 casos

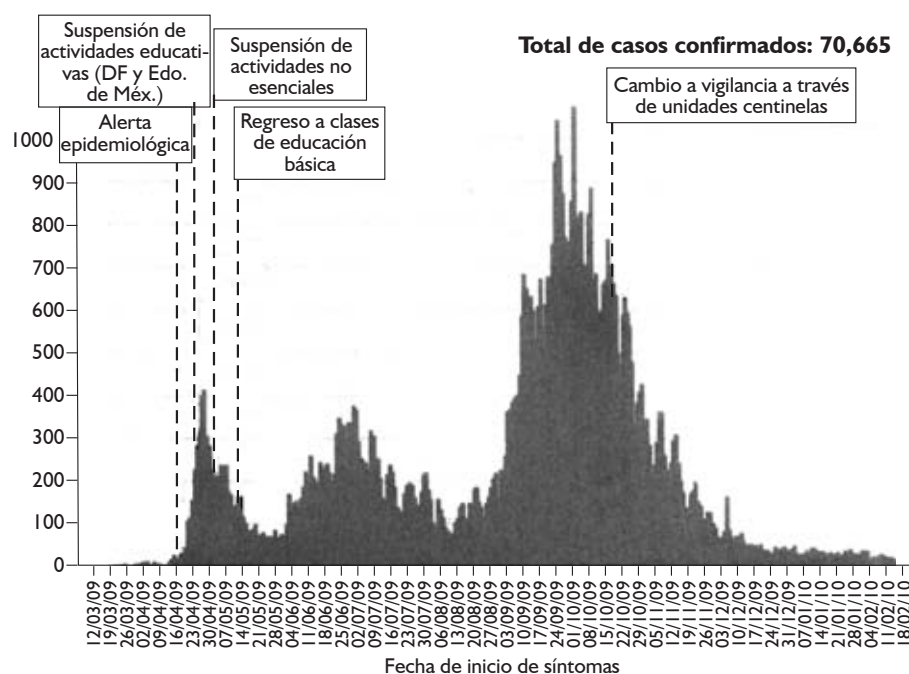


Figura 31. Casos de influenza A H1N1 confirmados en México en el lapso 16 de abril 2009 al 11 de febrero del 2010. La gráfica muestra tres ondas epidémicas sucesivas: la primera fue muy rápida y atacó principalmente niños y adolescentes del Distrito Federal; la segunda onda se desplazó hacia los estados del sureste mexicano y la tercera onda la más letal y prolongada prácticamente se extendió por todas las entidades federativas con un total de 70,665 casos confirmados por laboratorio. (Base de datos del INDRE, Secretaría de Salud).

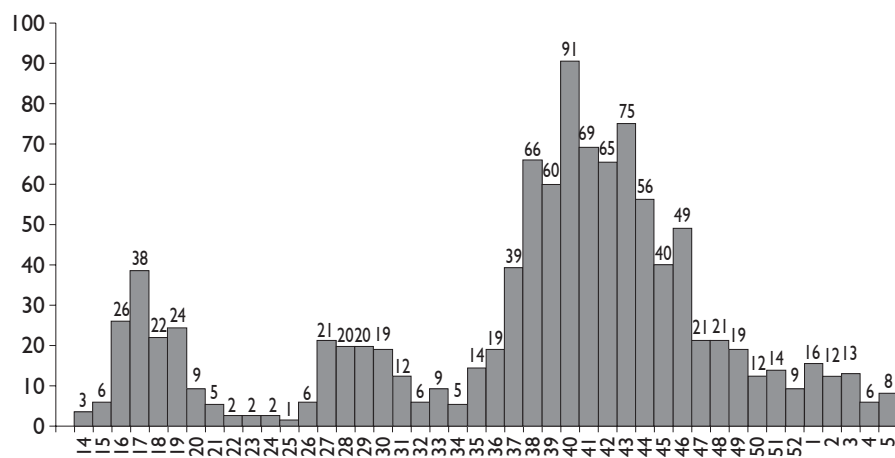


Figura 32. Gráfica de mortalidad por influenza y neumonías registrada en la República Mexicana durante la pandemia A H1N1 porcina 2009-2010. El primer pico con 38 defunciones registradas en la semana 17. El segundo fue menos aparatoso y se localizó en el sureste. La onda tercera alcanzó su pico máximo en la semana 40 con 91 defunciones registradas, para desaparecer en la semana cinco del 2010. (Base de datos del INDRE, Secretaría de Salud).

sumados, San Luis Potosí 437, Estado de México 285 y creció también en Veracruz 498, Jalisco 363, Zacatecas 259; es decir, la propagación epidémica se dirigió hacia el Golfo de México y el Centro Occidente.

Junio 1, 2009, en el estado sureño de Chiapas, limítrofe con Guatemala, se inició un operativo de «vigilancia escuelas». El día cuatro del mismo mes, la Dirección Estatal de Epidemiología investigó un

brote de infección respiratoria aguda ocurrido en la Escuela Secundaria «Joaquín Miguel Gutiérrez» de Tuxtla Gutiérrez, capital del estado. Los epidemiólogos tomaron muestras de los exudados nasofaríngeos para ser procesados en el laboratorio, habiéndose confirmado por aislamiento 19 casos de influenza A H1N1 porcina y otros seis casos de influenza A estacional. Fueron atacados 13 alumnos, un docente y cinco contactos familiares.

Cuadro I. Casos de influenza A confirmados por laboratorio. Estado de Chiapas, junio-julio 2009.

4 de junio	59
23 de junio	492
11 de julio	1,177
16 de julio	2,205
20 de julio	2,357
21 de julio	2,635
27 de julio	2,735
30 de julio	2,835
13 de agosto	3,239

Promedio: 130 casos/día, 90 hospitalizados y 24 defunciones.
Fuente: Secretaría de Salud.

La investigación permitió confirmar la circulación simultánea de dos serotipos virales distintos, la marcha subsecuente del brote chiapaneco fue rápidamente ascendente (*cuadro I*).

Junio 24, los casos confirmados se dispararon bruscamente en Yucatán 638 y Chiapas 492; 19 días más tarde en Chiapas alcanzó la cifra de 1,777 con 19 defunciones, las ciudades más afectadas fueron: Tuxtla Gutiérrez 1,860, Tapachula 205 y San Cristóbal las Casas 141; en Comitán fue necesario instalar un pabellón ambulatorio para poder recibir a los enfermos. En julio 20, el estado de Chiapas era el más atacado de todo el país con 2,357 casos; Yucatán 1,789, Tabasco 751, Jalisco 737 (*figura 33*). La epidemia feroz en crecimiento rebasó las capacidades y recursos de Chiapas: en el Hospital Regional «Pascasio Gamboa» se internaron 48 enfermos graves; 37 de ellos requirieron de los muy escasos respiradores; la demanda de camas obligó a suspender las cirugías programadas y retrasar la consulta, incluso el área usada como quimioterapia se improvisó para dar cupo a los más graves. Ante la celeridad aterradora de la epidemia, las autoridades decidieron tomar muestras para laboratorio en sólo uno de cada 50 enfermos respiratorios atendidos y se argumentó: el oseltamivir en existencia costaba sólo 500 pesos contra dos mil pesos de la prueba PCR a tiempo real. A manera de resumen: a nivel nacional, durante el bimestre junio-julio, se confirmaron poco más de 10 mil casos con 43

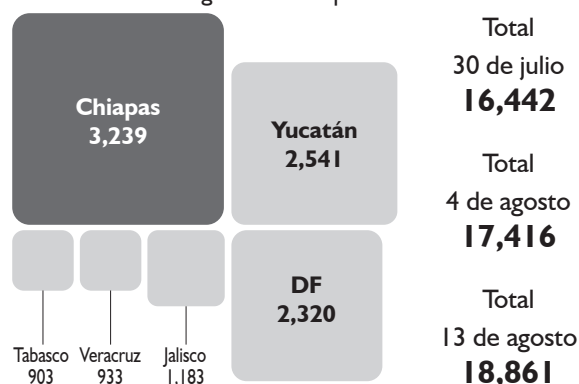
Distribución geográfica de la influenza A (H1N1)
Estados Unidos Mexicanos
28 de agosto al 18 septiembre 2009

Figura 33. Durante la segunda onda, el estado con mayor número de casos fue Chiapas ($n = 3,239$) seguido por Yucatán ($n = 2,541$) y el Distrito Federal ($n = 2,320$). El 30 de julio los casos acumulados sumaron 16,442 y para el 18 de agosto habían llegado a 18,861. (Base de datos de la Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud).

defunciones registradas. Para esas fechas, el estado de Chiapas contaba con sólo 18 epidemiólogos contratados, aunque el Laboratorio Estatal tenía ya equipo para procesar 85 muestras diarias y otras más fueron enviadas al INDRE. La segunda onda se cebó contra los estados sureños más pobres y menos afortunados, atacando primero las urbes y luego los poblados rurales y comunidades marginales indígenas; por tal razón, la epidemia se propagó como fuego ardiente poniendo al descubierto la inequidad social y sanitarias vigentes.

La tercera onda epidémica nacional

Al salir los niños durante las vacaciones más largas del año, los casos de influenza confirmados descendieron bruscamente de 116 por día en julio 17, a sólo 70 por día en agosto 8, es decir, menos de la mitad; aunque en el lapso del 30 de junio al 18 de agosto se confirmaron 2,419 casos nuevos. El mes de agosto de 2009 fue muy álgido con una suma

total de 5,415 casos y 47 defunciones; el ataque se recrudeció en la última semana del mes cuando todos los niños regresaron a las escuelas. Las autoridades decretaron hacer la limpieza exhaustiva de los planteles escolares y se estableció el filtro sanitario obligatorio de los niños con síntomas respiratorios, regresándolos a casa. En la primera semana de septiembre se contabilizaron 404 casos y en la segunda semana ascendieron a 506 con suma quincenal de 910 niños contagiados; esta cifra contrasta con las dos semanas previas cuando los casos confirmados sumaron sólo 549. El «brinco septembrino» coincidió con la primera semana lluviosa y húmeda del año; aunque sin duda tuvo mucho mayor peso el movimiento masivo de niños y jóvenes en las escuelas y el acarreo del virus hacia los hogares de aquéllos infectados, habiéndose traducido también en 14 muertes acontecidas en los cinco primeros días de septiembre con promedio de tres diarias, yo he calculado que al comienzo del ciclo escolar los contagios se incrementaron en 20%, aproximadamente.

En agosto 2009, fueron más atacados Tamaulipas con 613 casos (estado del Noreste del país), Chiapas 603, Colima 317 y Oaxaca 310, es decir, la epidemia se desplazó hacia la frontera Norte y los estados del Pacífico. Agosto 25, los casos confirmados por laboratorio sumaron 20,860, un mes después eran 25,214. Del 10 al 14 de septiembre se registraron brotes nuevos en Baja California Sur donde subieron de 46 a 97; en Sonora de 293 a 407, esto es, la epidemia se dirigió hacia la frontera Noroeste. En septiembre 16 se hizo el corte nacional: la semana previa se habían contabilizado 1,440 casos distribuidos principalmente por Puebla 125, San Luis Potosí 124, Sonora 114, Oaxaca 100, Estado de México 70, Hidalgo 70 y Jalisco 70. De acuerdo al reporte de casos, los grupos de edad más atacados eran: 10-19 años 8,150 (30.9%), 0-9 años 7,107 (26.9%); 20-29 años 5,183 (19.6%), con un ataque mayor de niños y jóvenes; los menos afectados fueron mayores de 60 años 437 (1.65%) (figura 34). En síntesis, del 3 al 30 de septiembre se

confirmaron por laboratorio 10,587 casos nuevos y 37 decesos; a fines de ese mes, los casos acumulados a nivel nacional sumaron 32,950 como sigue: Chiapas 3,576, Distrito Federal 3,538, Yucatán 3,003, San Luis Potosí 1,873, Jalisco 1,548.

La tercera onda fue la más prolongada y mortífera, inició en agosto 13 de 2009 y se prolongó hasta febrero 11 de 2010. El pico máximo de octubre subió por arriba de mil casos y el brote abarcó casi todos los estados de la República con cuatro focos de actividad epidémica mayor en: a) San Luis Potosí, Nuevo León y Tamaulipas en el Noreste; b) Sonora y Baja California en el Noroeste; c) México D.F en el Centro y d) Oaxaca en el Sureste (figura 31).

El análisis de las muertes ocurridas con la tercera onda es: al inicio hubo sólo 14 muertes, con un ascenso pronunciado para llegar a 91 defunciones en la semana 40 del mes de octubre, seguida por la declinación invernal que terminó con sólo ocho defunciones en la semana cinco de 2010 (figura 32).

De manera global, durante la primera onda murieron 140 (13.3%) personas; la segunda onda mató 118 (11.2%) y en la tercera onda, la más letal, fallecieron 794 (75.5%), la suma total de las defunciones por influenza durante la pandemia 2009-2010 fue 1,052 con 70,665 casos confirmados por laboratorio, a nivel nacional. La gráfica de la figura 35 ilustra nítidamente el curso temporal de las muertes atribuidas a la influenza, agrupadas según semanas epidemiológicas, con un máximo de 468 defunciones acaecidas en las semanas 41-52, principalmente en octubre y noviembre.

De la misma manera, es ventajoso analizar detalladamente la mortalidad según grupos de edad (figura 36). Fueron más dañados los adultos jóvenes 20-54 años con 732 (69%) defunciones acumuladas; seguido por los niños y adolescentes de 1-19 años con 171 (16.2%) y los adultos mayores 55-64 años de edad 109 (10.36%); el grupo con menor letalidad fueron los mayores de 65 años con sólo 40 (3.8%) muertes registradas. En un estudio de investigación se demostró la existencia de inmunoprotección previa en los más viejos, quienes

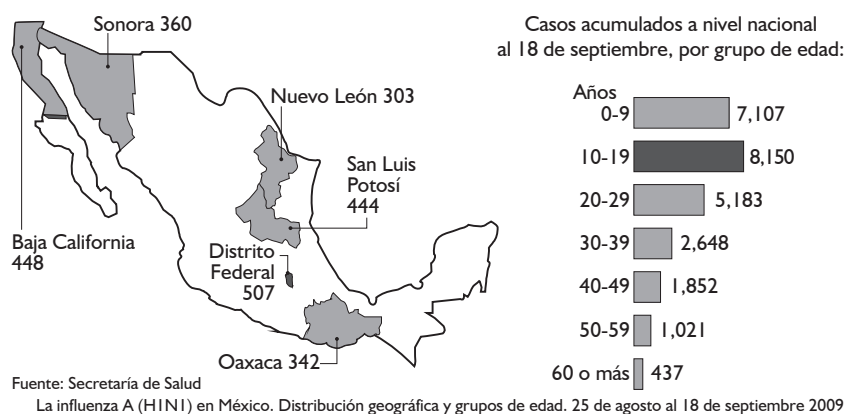
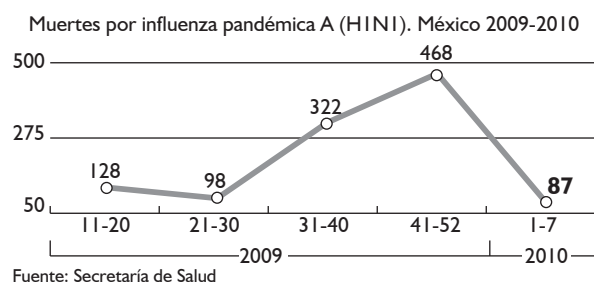


Figura 34. A comienzos de septiembre 2009 la pandemia presente en San Luis Potosí se extendió a Nuevo León. Se registraron brotes nuevos en Sonora y Baja California de la frontera Noroeste, además de Oaxaca en el Sureste, siendo mucho más atacados los menores de 19 años.



Grupo de edad (años)	Defunciones totales	%
< 1	19	1.8
1 a 4	45	4.3
5 a 9	41	3.9
10 a 14	31	2.9
15 a 19	35	3.3
20 a 24	82	7.8
25 a 29	109	10.4
30 a 34	87	8.3
35 a 39	150	14.3
40 a 44	99	9.4
45 a 49	98	9.3
50 a 54	107	10.2
55 a 59	79	7.5
60 a 64	30	2.9
65 a 69	20	1.9
70 a 74	11	1.0
75 y más	9	0.9
Totales	1,052	100.00

69%

Figura 36. Análisis de las muertes por influenza y neumonías en México según grupos de edad. Hubo en total 1,052 muertes, siendo mucho más atacados los adultos jóvenes de 20 a 54 años de edad. En sujetos mayores de 60 años se contabilizaron sólo 70 defunciones (6.7%), fue el grupo menos dañado por la enfermedad.

dijo la Dra. Anne Schuchat del Centro Nacional de Inmunizaciones y Enfermedades Respiratorias en el CDC (Reforma a.m., octubre 21, 2009).

Para evaluar la participación de las entidades federativas en tareas básicas de vigilancia epidemiológica, se analizó el número y porcentaje de los casos de influenza confirmados por laboratorio

Figura 35. Curva de mortalidad según semanas (lapso de diez) registrada en México por efectos de influenza pandémica. En mayo se acumularon 128 defunciones y en las semanas 41 a 52 se alcanzó un máximo de 468 muertes acumuladas. Compárese con la gráfica de la figura 32.

probablemente fueron contagiados en la niñez, antes de 1957.⁴⁰⁻⁴⁴

Entre abril y fines de agosto de 2009, en los EUA el virus A H1N1 porcino causó un millón de infecciones, cerca de 9 mil hospitalizaciones y 600 defunciones. En ese país los ancianos fueron los menos afectados. Más de la mitad de los enfermos hospitalizados tenían 24 años de edad o menos y, más de un cuarto de los enfermos internados correspondió al grupo de 5-18 años. Por otro lado, las defunciones se concentraron en jóvenes y adultos de mediana edad: un tercio de las muertes se registró en personas entre 25-49 años, otro tercio entre 50-64 años y sólo 12% de los fallecimientos ocurrieron en ancianos; esa información contrasta con lo acaecido en la «influenza estacional» con 90% de muertes registradas en ancianos y adultos mayores,

Cuadro II. Casos confirmados de influenza A, según estados federativos. México, pandemia por virus A H1N1 porcino, 2009-2010.

Estado	Casos		Porcentaje acumulado
	n	%	
Distrito Federal	8,117	11.5	11.5
Estado de México	4,434	6.3	17.8
San Luis Potosí	4,414	6.2	24.0
Jalisco	4,296	6.1	30.1
Nuevo León	4,267	6.0	36.1
Chiapas	3,676	5.2	41.3
Yucatán	3,302	4.7	46.0
Michoacán	2,923	4.1	50.1
Veracruz	2,421	3.4	53.5
Sonora	2,383	3.4	56.9
Tamaulipas	2,347	3.3	60.2
Oaxaca	2,257	3.2	63.4
Hidalgo	2,188	3.1	66.5
Baja California	2,148	3.0	69.5
Guerrero	2,054	2.9	72.4
Querétaro	1,891	2.7	75.1
Puebla	1,742	2.5	77.6
Aguascalientes	1,711	2.4	80.0
Nayarit	1,671	2.4	82.4
Tlaxcala	1,580	2.2	84.6
Guanajuato	1,474	2.1	86.7
Durango	1,278	1.8	88.5
Colima	1,203	1.7	90.2
Tabasco	1,155	1.6	91.8
Chihuahua	1,140	1.6	93.4
Zacatecas	1,000	1.4	94.8
Baja California Sur	860	1.2	96.0
Morelos	741	1.0	97.0
Quintana Roo	716	1.0	98.0
Sinaloa	636	0.9	98.9
Coahuila	429	0.6	99.5
Campeche	191	0.2	99.7
Total	70,665	100.0	100.0

Fuente: Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE), Secretaría de Salud. México.

(cuadro II). Un primer bloque de cinco estados más densamente poblados como Distrito Federal, Estado de México, San Luis Potosí, Jalisco y Nuevo León acumularon 25,528 (36.1%) casos; mientras Chiapas y Yucatán, entidades del Sureste, diagnosticaron 6,978 (9.9%); por el contrario, otros estados como Campeche apenas confirmaron 191 (0.2%), Coahuila 499 (0.6%), Sinaloa 636 (0.9%)

Cuadro III. Casos confirmados y defunciones por influenza según edades. Estados Unidos Mexicanos, 2009-2010.

Grupos de edad (años)	Casos confirmados		Defunciones registradas	
	n	%	n	%
0-4	7,728	10.9	64	6.1
5-9	10,663	15.1	41	4.0
10-19	20,107	28.5	66	6.3
20-29	13,576	19.2	191	18.2
30-39	7,712	10.9	237	22.5
40-49	5,388	7.6	197	18.7
50-59	3,342	4.7	186	17.7
> 60	1,413	2.0	70	6.7
No especificada	735	1.0	0	0.0
Total	70,664	100.0	1,052	100.0

Fuente: Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE), Secretaría de Salud. México.

sumando los tres 1,256 (1.7%), cifra por debajo a lo reportado por el estado de Oaxaca 2,257 (3.2%) y Tamaulipas 2,347 (3.3%)

No se pueden calcular las tasas de mortalidad porque no se dispone de un denominador confiable y estandarizado. Las muestras se tomaron sin un criterio claro establecido; sin embargo, se puede comparar los casos confirmados porcentualmente contra las defunciones registradas (cuadro III). El número mayor de casos confirmados por laboratorio 59,786 (84.6%) correspondió a menores de 39 años; en cambio, la frecuencia mayor de defunciones 811 (77.1%) se registró en personas de 20 a 59 años. Con fines de ilustración, presento un cálculo de letalidad relativa por 100, poniendo en el numerador las defunciones divididas por el número de casos confirmados, como sigue: grupo 10-19 años 0.33 contra 4.95 en los mayores de 65 años y, la razón de casos/defunciones fue 307 para niños 10-19 años contra 20 de los más viejos, respectivamente y de modo global la letalidad por ciento fue 1.49 con razón casos/defunciones 67.2, es decir, por cada defunción se logró confirmar 67 casos; sin embargo, debe admitirse que los enfermos confirmados por laboratorio de ningún modo representan la frecuencia real de la influenza ocurrida en la población.

La influenza en las embarazadas

Septiembre 1, 2009, la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud lanzó una alerta para los médicos: las embarazadas son más vulnerables frente al ataque de la neumonía por influenza. A partir de abril de 2009 en México se registró un promedio de nueve defunciones maternas mensuales; 10.3% de las mismas fueron atribuidas a la influenza, promedio que contrasta con las cifras registradas en el 2007 (2.5%) y 2008 (2.5%). A fines de agosto se habían contabilizado en toda la república 682 muertes maternas; 118 (17.3%) de las cuales fueron atribuidas a la influenza, en 12 de esos casos se confirmó la presencia del virus A H1N1 porcino con base en el estudio virológico y en otras cinco muertes sólo se diagnosticó como virus tipo A sin especificar. Así, la neumonía viral causó la muerte de una de cada diez embarazadas fallecidas, por lo que se recomendó hacer uso del oseltamivir con oportunidad para prevenir las muertes maternas.

88

El impacto socioeconómico del brote

Octubre 15, 2009. El Dr. JA Córdova, Secretario de Salud, afirmó: la epidemia de influenza A H1N1 ha generado gastos cercanos a 4 mil millones de pesos, hubo necesidad de tomar «prestados» 2 mil 138.7 millones de pesos del Fondo para Gastos Catastróficos en el Seguro Popular y, añadió «tan sólo el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica gastó 1,851 millones (90 mil de ellos fueron para pruebas de laboratorio) y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias recibió 287 millones, el resto fue destinado para comprar las vacunas contra la influenza, el gel antibacteriano, los cubrebocas y los materiales de curación, más el equipamiento de los Laboratorios Estatales de Salud Pública y la adquisición de 700 respiradores y medicamentos varios». Con estos fondos se confirmaron 40,800 casos y 257 defunciones (Reforma a.m. Nacional,

jueves 15 de octubre 2009, p 2). La Secretaría de Salud reconoció también la carencia aguda de personal especializado principalmente neumólogos e infectólogos, enfermeras intensivistas y, la imposibilidad de contratarlos por honorarios dijo el Dr. Mauricio Hernández Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, dado el decreto de austeridad vigente en el Sector Público; por ello, en uno de cada diez hospitales el personal médico no pudo ser capacitado para la prescripción adecuada de los antivirales (Reforma a.m. domingo 18 de octubre 2009).

En un documento de análisis económico titulado «Evaluación preliminar del impacto de la influenza A H1N1 en México», la CEPAL informó: la epidemia por influenza A H1N1 provocó pérdidas por 127 mil 359.4 millones de pesos (9 mil 111 millones de dólares) cifra equivalente a 1% del producto interno bruto, lo cual superó las pérdidas registradas en el terremoto de 1985 que ascendieron a 8 mil 327 millones de dólares. Además, dobló el monto de la temporada de huracanes de 2005 y triplicó el de las inundaciones del estado de Tabasco. El sector más afectado fue el turismo con 37% de las pérdidas totales, el comercio 36%, el transporte 13%, restaurantes cerrados 10% y el restante 4% fue por daños a la salud, la industria porcícola, la educación y otros sectores. El impacto negativo mayor se dio en el Distrito Federal (45.9%) y Quintana Roo (11.5%). El desastre originó la pérdida de 256,231 empleos y se estimó que alrededor de 133,886 hogares cayeron en situación de pobreza. El Sector Salud gastó mucho más de lo presupuestado con erogaciones de 300 mil 873 millones de pesos. El rubro más caro fue de atención médica, cuyo costo ascendió a 1,773 millones de pesos. El brote se generó dentro de una economía debilitada por la recesión mundial y tuvo efectos verdaderamente catastróficos, además del alarmismo generado por los políticos ignorantes y otros mal intencionados que rara vez se acercaron a conocer los avances de la ciencia. Para colmo de males, la revista *Lancet* publicó que algunos asesores de la OMS habían

recibido regalías jugosas de las compañías farmacéuticas, con la mira de «empujar» a los países para mantener un almacén de antivirales, los que se aplicaron a discreción o no fueron usados. A mi buen entender, esta afirmación no se ha comprobado plenamente, pero no deja de ser preocupante cuando proviene de legisladores representantes de la Unión Europea quienes hicieron tal alegato.

Sin duda, la epidemia fue un desastre mayúsculo y, por ello, merece ser estudiada a profundidad, a fin de no repetir los mismos errores.

¿Es recomendable cerrar escuelas?

Durante la primera onda epidémica ocurrida en el Centro del país 7 millones de niños y adolescentes dejaron de asistir a las escuelas, cerradas por decreto. Los epidemiólogos e investigadores expertos han señalado que las escuelas son medio muy propicio para la propagación de la influenza humana, los niños pequeños sin inmunizar son los más susceptibles al ataque viral, particularmente en el medio rural mexicano donde los planteles atestados carecen de agua limpia para poder lavarse las manos. En las grandes urbes, el factor de riesgo principal es la mayor densidad demográfica y las facilidades del transporte que facilitan la importación del virus y su rápida propagación, primero en el ambiente escolar de donde es acarreado hacia los hogares; por ello, los brotes escolares suelen ser seguidos del ausentismo laboral de los padres, que deben quedarse en casa para cuidar a los niños sin clases o enfermos. El 18 de septiembre de 2009 después del regreso a las escuelas, los más atacados fueron escolares de 10-19 años: 8,155 casos, y los niños de 0-9 años: 7,107 casos. En ese mes, la epidemia prendió como fuego en el Distrito Federal, Baja California, San Luis Potosí, Oaxaca, Sonora y Nuevo León. Ante la amenaza del rebrote septembrino en ascenso, el Gobierno lanzó otra alerta y recomendó instalar los filtros escolares y el uso obligatorio de los cubrebocas. Sin embargo, algunos

de los estados recurrieron al cierre masivo de las escuelas con vacaciones forzosas. Por ejemplo, en Sinaloa se cerraron por dos semanas 2,351 establecimientos, incluso los de educación superior; 756 en San Luis Potosí; 256 en Baja California Sur; seis en Oaxaca, cinco en Veracruz, cuatro en Hidalgo, dos en Baja California, dos en Guerrero y dos en Sonora; mientras que en Zacatecas y Nuevo León sólo hubo un plantel escolar cerrado, respectivamente (Reforma a.m. sección Nacional viernes 18 de septiembre 2009, p 2).

Los expertos en educación han apuntado: las autoridades necesitan estar al tanto de los costos sociales y económicos causados por los cierres escolares, capaces de incrementar el ausentismo laboral en 15%, situación que afecta negativamente el ingreso familiar y, no se ha demostrado que tales cierres reduzcan el número de los casos, tan sólo atrasan la propagación del brote con un plazo mayor (Reforma a.m. sábado 12 de septiembre 2009). En los Estados Unidos y en la Gran Bretaña se ha recomendado recurrir al cierre escolar únicamente como medida excepcional. El Secretario de Educación en Nuevo León, Lic. Jesús Arias, instó a los padres de familia a no confundir el catarro común con la influenza y de manera muy sensata afirmó «el cierre de una escuela afecta gravemente el aprendizaje de los niños, el ritmo de la enseñanza programada y el rendimiento académico final»; en ese estado, a pesar de haber sufrido un brote muy intenso, tan sólo se cerró una escuela ¡Bravo por Nuevo León, más inteligente y mejor concientizado!

En el estado de Guerrero había más de 10 mil escuelas de educación básica aunque 1,845 de ellas no tenían agua potable ni drenajes. Los padres de familia guerrerenses alarmados por la aparición de tres casos de influenza en la Primaria «Emperador Cuauhtémoc» de la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, obligaron a los directivos a cerrar la escuela; lo mismo sucedió en los municipios de Apoyeca y Cutzamala de Pinzón. La epidemia puso de manifiesto la falta de información adecuada, las

carencias de los planteles y la inequidad del Sistema Educativo Nacional. En lo personal sostengo que la educación de los niños debe ser interrumpida sólo por causas mayores y con motivos muy bien fundamentados. Se podrían cerrar cuando mucho algunos salones afectados por la infección y por el tiempo más breve posible, sin afectar la educación de los niños.

Vigilancia epidemiológica de la influenza en México

El objetivo principal de la vigilancia epidemiológica es el de recoger la información más confiable y transparente, con oportunidad y rapidez, para contribuir así en la toma de decisiones; en cierto modo, es el equivalente a «los ojos y los oídos de la nación enferma». Permite seguir diariamente la marcha de las epidemias y medir la gravedad del daño generado en términos de morbilidad (casos confirmados) y mortalidad (defunciones registradas). Los retardos en la información, el ocultamiento de datos y la falta de laboratorios para confirmar los diagnósticos, ejercen un efecto negativo sobre la calidad de la información recolectada que debe servir para el análisis estadístico y la elaboración de informes y recomendaciones.

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) fue establecido en septiembre 1995, con procesamiento semanal de 117 enfermedades notificables; la información procedente de 19 mil clínicas y hospitales se realizaba en los 32 estados del país. La influenza-enfermedad se definió así: fiebre, tos, y cefalea acompañados o no de rinorrea, catarro, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal y congestión nasal. Se recomendaba tomar el hisopo nasofaríngeo en uno de cada diez enfermos y las muestras se procesaban por inmunofluorescencia; las positivas eran enviadas al INDRE para ser confirmadas con la prueba RT-PCR a tiempo real. Durante la estación invernal la positividad lograda por el laboratorio central varió entre 7.5 y 9.0%; los enfermos hos-

pitalizados por neumonía eran captados por una plataforma de internet con fecha de inicio y de hospitalización, institución notificante, edad, sexo y lugar de residencia del enfermo.

Febrero 28, 2010, la Auditoría Superior de la Federación, después de un examen cuidadoso, señaló: durante 2008 sólo Campeche, Veracruz, el Distrito Federal e Hidalgo reportaron a la Secretaría de Salud más de 90% de los casos de enfermedades detectados; sin embargo, 14 (43.7%) de las 32 entidades federativas del país tuvieron un índice de notificación semanal entre 53.2 y 75.9% (el promedio nacional varió de 85.8 a 97.4%). Las entidades por debajo de la media nacional fueron: Oaxaca, Aguascalientes, Jalisco, Durango, Sonora, Chihuahua, Puebla, Sinaloa, Tlaxcala, Chiapas, en tanto los estados de Colima, Coahuila, Baja California Sur y Guerrero tuvieron notificación mínima por haber reportado sólo 60-79.9% de las enfermedades nuevas (Reforma a.m. domingo 28 de febrero 2010 p5); es decir, el SINAVE trabajaba con eficiencia baja y la información generada por las entidades federativas no era uniforme ni comparable.

Julio 25, 2009. El Dr. Raymundo Verduzco Rosan, Secretario de Salud en Coahuila, destacó: «el Laboratorio Estatal de Salud se ubica en la vanguardia nacional e internacional, cuenta con un laboratorio de biología molecular y tecnología de punta y le permite hacer diagnósticos de influenza A y B en sólo seis horas, así podrán hacerse los trabajos de investigación que no se realizaban en el estado, incluso prestar servicio de tipificación de las cepas aisladas» (Reforma a.m. sábado 25 de julio 2009)

Agosto 1, de 2009. El Gobierno Estatal de Coahuila prácticamente no ha notificado casos de influenza, la Directora del INDRE, Celia Alpuche, reconoció haber un subregistro de la enfermedad y dijo «han mandado muy poquitas muestras, Coahuila se ha concretado a enviar sólo las que yo le pido»; para esa fecha el estado de Coahuila había confirmado cuatro casos, aunque en los estados vecinos se reportaban brotes importantes: 537

casos en Nuevo León, 342 en Zacatecas y 205 en Chihuahua. Durango sólo reportó 30 [diez veces menos que Zacatecas] y Sinaloa confirmó 54 [apenas la cuarta parte de los de Chihuahua] (Reforma a.m. sábado agosto primero, 2009.).

Enero 17, 2010. La Secretaría de Salud Federal confirmó haberse registrado diez muertes por influenza en Coahuila entre el 28 de julio y 18 de noviembre, las defunciones ocurrieron principalmente en Torreón, Saltillo y San Pedro de las Colonias, todas reportadas por el Seguro Social; sin embargo, las autoridades coahuilenses afirmaron «no tener reporte alguno de fallecimientos a consecuencia de la epidemia de la influenza» (Reforma a.m. domingo 17 de enero 2010 año 13 N. 50-61).

El Dr. JA Córdova, Secretario de Salud, explicó: «en el reporte de los casos confirmados positivos hay un rezago de 20 días, por la falta de cumplimiento del protocolo establecido» y añadió «aunque se ha confirmado la muerte de 263 personas a causa de la influenza A H1N1, la Secretaría estima que la cifra real podría llegar a 300, debida a la tardanza para enviar los expedientes de los fallecidos.» Por otra parte, el Secretario de Salud de Nuevo León, Dr. J Zacarías Villareal, indicó «el número total de fallecidos por influenza en el estado asciende a 31, algunas sucedieron cuando no había pruebas confirmatorias, hay instituciones que tienen que mandar las pruebas a México con un retraso de tres semanas. En un buen número de ellas se realizó autopsia y el procesamiento de los tejidos es tardado» (Reforma a.m. domingo 18 2009, p3)

El primero de agosto, la Directora del INDRE reconoció: únicamente nueve estados cuentan con la tecnología PCR a tiempo real para diagnosticar el virus, aunque para capturar las muestras enviadas a esta institución había sólo una técnica encargada del tamizaje por inmunofluorescencia, muy laboriosa y una sola máquina de PCR; por ello, el Instituto tuvo que pedir máquinas prestadas. Cuatro meses después, la Directora señaló: ahora realizamos la extracción del material genético con robots y se cuenta con 10 máquinas en 15 laboratorios equi-

pados para PCR en Chiapas, Guerrero, Hidalgo, Nuevo León, San Luis Potosí, Sonora, Veracruz con un laboratorio de bioseguridad nivel tres, Yucatán, Guanajuato, IMSS-La Raza, Instituto Nacional de Salud Pública, INER, Instituto de Enfermedades de la Nutrición; sin embargo, en Chiapas se intentó medir todo aunque las pruebas no son baratas. Además, algunos estados disponían de sistemas computarizados y eficientes, pero en las entidades más pobres aún se usaban papel y lápiz, todo ello podría explicar los datos incompletos y la inconsistencia de las defunciones registradas con retardo considerable.

En noviembre 16, el Dr. MA Lezama, Director del Centro Nacional para la Vigilancia, explicó: «se acordó forjar 500 unidades centinelas de monitoreo en todos los estados del país. Ahí se llevarán a cabo las tomas de muestras para diagnóstico virológico, están ubicadas en los centros de salud rurales más pequeños, como en los hospitales urbanos del tercer nivel» (Reforma a.m. domingo 16 de noviembre 2009 p7). Así, con altas y bajas y sin calidad, trabajaba el CENAVECE nacional.

La vigilancia epidemiológica mejorada y activa

En las epidemias o pandemias futuras causadas por el virus de la influenza A «nuevo», sería deseable cuantificar la incidencia (casos nuevos) de la enfermedad, medir las tasas de ataques según las edades, las localidades afectadas y por semanas del año (variables de persona-lugar-tiempo), con parámetros escritos para estimar la gravedad de la infección y el impacto del riesgo en subpoblaciones específicas.

La vigilancia exitosa tiene limitantes, considerando el espectro muy amplio de los cuadros clínicos.⁴¹ Se busca identificar los parámetros de mayor gravedad,⁴² aunque otras infecciones respiratorias producen síntomas semejantes y, ciertamente mucho de los afectados no acuden a los servicios de salud,⁴³ además de que algunos de los vistos en consulta externa no son muestreados, particularmente

cuando el laboratorio local está sobrecargado. Por ello, las decisiones tomadas se construyen con la información preliminar recogida y no hay tiempo para esperar el fin del brote, cuando los datos procesados serán más robustos y depurados.^{45,46}

La función principal del Laboratorio Nacional de Referencia es identificar rápidamente los agentes patógenos emergentes, desarrollar y actualizar la tecnología virológica-molecular y publicar anualmente un virotipograma que permita visualizar la frecuencia de cepas A y B aisladas y tipificadas (figura 37). Del mismo modo, a través de las Unidades de Vigilancia Centinelas podría alcanzarse un rendimiento laboral más alto con menos gastos, si se combinara con las encuestas seroepidemiológicas bien planificadas, puede obtenerse información estadística con valor predictivo, más confiable.^{45,46}

La función de los Departamentos de Epidemiología y Salud Pública no se reduce al mero trámite administrativo de datos y documentos varios, por el contrario, debería dedicarse mayor tiempo y más recursos en la investigación temprana de los brotes registrados en humanos y animales, el

procesamiento estadístico oportuno de casos y defunciones registrados, más la labor educativa del personal sanitario con la población afectada, dándole difusión con cobertura amplia en los medios de comunicación nacional e internacional, la meta es: más calidad y menos cantidad, con mejores resultados y máxima satisfacción de los contribuyentes.

Los esfuerzos vanos por obtener muestras de todos los enfermos atendidos para procesarlas en el laboratorio han resultado ser imprácticos y muy costosos (figura 38); además, la capacidad del Laboratorio de Patología Clínica es limitada. Para obviar esas dificultades, la OMS ha recomendado: a) reportar la información completa y cuidadosa de un número de casos limitados, al inicio del brote, b) evaluación cualitativa de la actividad del brote cambiante y muestreo virológico selectivo de las cepas aisladas por el laboratorio. Se pretende así evitar el sobrecargo abrumador de los servicios clínicos, de epidemiología y laboratorio, reducir el desperdicio e incrementar la eficiencia. Las muestras a tomar serán calculadas de acuerdo con el presupuesto disponible y no en base al número de enfermos atendidos.⁴⁶

EU/OMS Tipificación virus de influenza colaboración de laboratorios, resumen 2006-2007

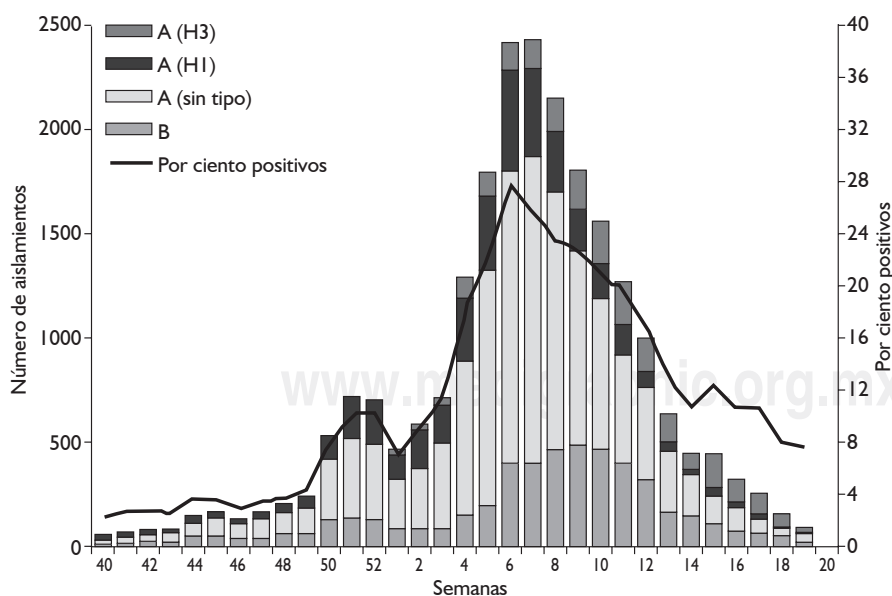


Figura 37. El virotipograma sirve para presentar visualmente las cepas de virus de la influenza A y B tipificadas y aquellas sin tipificar, de este modo, se puede hacer un mejor seguimiento de los virus circulantes de un país o localidad determinada. El INDRE no ha publicado todavía los datos referentes a México (Cortesía del CDC Atlanta GA, EUA).

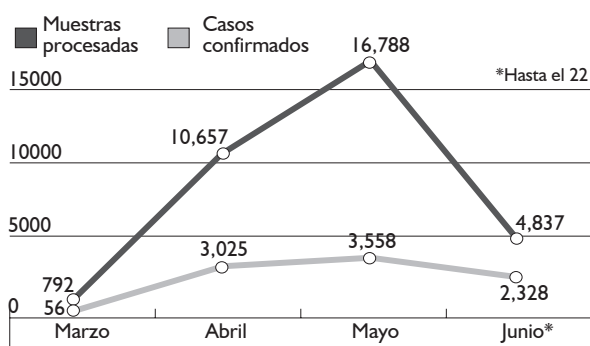


Figura 38. Gráfica que indica el número de muestras procesadas en el laboratorio contra los casos confirmados con la prueba muy sensible RT-PCR. En mayo se procesaron 16,788 muestras y se confirmaron 3,558 casos; para junio los procesados fueron 4,837 y se confirmaron 2,328, es decir con una mejor organización en la toma y procesamiento realizado por las Unidades Centinela se puede hacer un ahorro importante de los recursos asignados. (Base de datos del INDRE, Secretaría de Salud).

Primeramente deben medirse los indicadores a nivel poblacional, tomando como base los sitios centinela; por ejemplo, número de consultas por infección respiratoria aguda (IRA) atendida en el Servicio de Emergencias. Deben contabilizarse cuidadosamente los enfermos atendidos por neumonía e IRA grave y aquellos que requieran cuidados intensivos y ventilación mecánica. La estrategia se complementa con algunas encuestas telefónicas, reportes por internet y seguimiento selectivo de ciertas escuelas y lugares de trabajo, con visita periódica de poblaciones marginadas rurales. El objetivo es cambiar la vigilancia pasiva tradicional por otro método activo de cobertura poblacional.

Después de definir el tamaño de la muestra poblacional en sitios centinela, deberán hacerse tomas de los especímenes nasofaríngeos, en personas febriles con tos, cefalea, artralgias-mialgias y otros síntomas de influenza. Es muy importante escudriñar a todos los enfermos hospitalizados por neumonías, insuficiencia respiratoria hipoxémica, hipotensión y síndrome de distrés respiratorio, admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos, investigándolos con apoyo de laboratorio. En caso de

defunción, es fundamental confirmar el diagnóstico virológico del enfermo.

En teoría, se debería efectuar el muestreo al azar, representativo y doble ciego. En la práctica, conviene seleccionar aquellas unidades de consulta externa o atención hospitalaria con capacidad de seguimiento epidemiológico completo, es decir, personal de salud con disposición de colaborar (sitio centinela). Con antelación debe calcularse el número de muestras a tomar en el Servicio de Urgencias o la consulta externa, por ejemplo, 10 muestras diarias en urgencias obtenidas sin interrupción desde el inicio del brote, sin dejar espacio para la discrecionalidad. El objetivo central del muestreo es afinar la vigilancia y no el cuidado clínico, la definición de caso debe ajustarse con los criterios del síndrome establecidos, afinando el cálculo de la fracción atribuible.

El método propuesto tiene limitantes como el sesgo por muestreo inadecuado: cuando el número de los enfermos que se ajustan a la definición del caso es bajo, por ejemplo: si sólo 10% de las notificaciones son causadas por el virus A H1N1 en un tiempo dado, al tomarse 300 muestras se esperarían sólo 30 positivos y el intervalo de confianza calculado a 95% (IC95%) sería 7-14%, es decir, habría una incertidumbre de dos veces en el número de casos atribuibles a la influenza. La incertidumbre se reduce cuando la muestra se aumenta rápidamente, por ejemplo, si la frecuencia de los aislamientos virales positivos en enfermos hospitalizados por neumonía fuese de 40%, habiendo efectuado 60 pruebas se obtendrá un IC95% más certero: 24 positivos de 60 arroja un IC mucho mejor 28-53%. Con esta propuesta será factible estimar la carga de la enfermedad más cercana a la realidad, sin necesidad de muestrear a todos los sospechosos; por el contrario, si se dejase la toma de muestras de los médicos tratantes o de acuerdo a sus intereses, se incrementarán los sesgos, se recargará el trabajo del laboratorio y el costo será mayor.⁴⁶

En un brote pandémico en ascenso, los servicios de consulta externa, urgencias, hospitalización de

adultos y epidemiología suelen estar sobrecargados, por ello, es indispensable contratar personal de tiempo completo que servirá para medir el flujo diario de los enfermos, tomar las muestras correctamente, rotularlas y llenar los formatos además de transportarlas rápidamente al laboratorio; del mismo modo, se requerirán técnicos y laboratoristas previamente capacitados, capaces de realizar el cultivo viral y la técnica PCR con calidad, trabajándolas en laboratorios bien equipados y con medidas de bioseguridad tipo III. Durante el brote, en la República Mexicana 2009 se constató la falta de recursos suficientes, la improvisación y el mal manejo de los datos, circunstancia que produjo desgaste, desperdicio e información no confiable. Se necesitarán también epidemiólogos y enfermeras sanitarias motivados, muy capaces y mejor pagados, con habilidad para recolectar y analizar los datos, y disposición para realizar el seguimiento atento de los brotes nuevos en la población, además de participar activamente en las labores educativas. Al inicio del brote mexicano, las instalaciones del INDRE eran obsoletas y no se disponía del protocolo para reconocer los patógenos emergentes; algunos funcionarios dieron información contradictoria, y otros difundieron normas y recomendaciones sin fundamento científico. En mi opinión se gastó mucho y se generó alarma innecesaria, con pérdidas económicas y aumento del desempleo en la población.⁴⁶

¿Cómo realizar la encuesta serológica con calidad?

El objetivo de una encuesta seroepidemiológica es construir modelos predictivos y medir la transmisión temporal de la enfermedad; se busca también estimar los efectos del brote más probables en los servicios y presupuestos de salud. Se puede también evaluar racionalmente las intervenciones no farmacológicas (cierre de escuelas y restaurantes, distanciamiento social); adicionalmente sirven para evaluar el programa de vacunación realizado y, con

esa información, será posible construir un plan de manejo más racional y aceptable.

Las mediciones de la morbilidad obtenidas tradicionalmente por la notificación de casos conlleva varios sesgos: a) participación de los clínicos variable según sus intereses y especialidad, con cambios importantes de la sensibilidad-especificidad en el curso de la epidemia; b) sólo se incluyen aquellos enfermos atendidos en los consultorios y clínicas, pero no se capturan las infecciones leves o asintomáticas ni aquellas de quienes no asisten a la consulta.

De modo general, se ha recomendado como primera etapa medir la seroinmunidad basal y poblacional. Con fines ilustrativos presento un resumen del método usado en Inglaterra: se diseñó una encuesta transversal, haciendo uso de la seroteca con 1,403 muestras obtenidas en el 2008 antes de la primera onda epidémica causada por el virus A H1N1 porcino, incluyendo sujetos de uno a 87 años de edad, procedentes de ocho regiones geográficas distintas. Con ayuda de la computadora se procesaron los datos de edad, sexo, unidad de recolección y fecha de la toma. Como precaución adicional, se recolectaron las muestras de sueros residuales recogidas de los laboratorios clínicos y bien identificadas. Con algunas más recolectadas de los enfermos con infección viral confirmada mediante la prueba RT-PCR (positivo), destinadas a documentar la magnitud de la respuesta sérica en la infección natural.

El título de los anticuerpos fue medido con la prueba IHA con diluciones de 1:8 a 1:1,024 usando eritrocitos de pavo lavados, también se diseñó un método paralelo de microneutralización viral. El antígeno usado fue una cepa del virus A/California/7/2009 y aquellas con resultado negativo se les asignó arbitrariamente un título 1:4 para manejo de la computadora. Las muestras se probaron por duplicado y se calculó la media geométrica como resultado final, se consideraron positivas aquellas con título 1:32 por IHA. De modo comparativo, se trabajó para lograr un segundo lote de 1,403 sueros

recogidos entre agosto y septiembre, después de la primera onda epidémica en Inglaterra.

Resultados: los títulos séricos medidos en la muestra basal 2008 se incrementaron significativamente en relación a la edad (prueba F $p < 0.001$). Por ejemplo, en menores de 0-4 años aquéllos con títulos de 1:32 o más fueron 1.8% (tres de 71); con IC95% (0.6-5.0) contra 31.3% en los mayores de 80 años o más (52 de 166); IC (24.8-38.7). En Londres y West-Midlands las diferencias proporcionales de las muestras positivas encontradas por resta de la basal 2008 contra septiembre 2009, fue como sigue: niños menores de cinco años 21.3% (IC95% 8.8-40.3); escolares 5-14 años 42.0% (IC 26.3-58.2%); adultos jóvenes 15 a 24 años 20.6% (IC 1.6-42.2%); no se encontraron diferencias significativas en los grupos de mayor edad. En otras regiones de Inglaterra sólo los menores de 15 años mostraron incremento serológico significativos habiéndolos comparado contra la medición basal 6.3% (IC 1.8-12.9).

Interpretación de los resultados: durante la primera onda pandémica H1N1 sólo uno de cada tres niños fueron infectados por la cepa porcina, principalmente en las regiones urbanas con incidencia más alta; esa cifra fue 10 veces mayor que la calculada por la notificación de casos clínicos registrado. Por otra parte, los investigadores aceptaron que los anticuerpos circulantes y las células de memoria preexistentes fueron suficientes para proteger a los más viejos contra la infección. Se recaló también que los niños jugaron un papel principal en la transmisión y propagación de la influenza; por ello, son el grupo de primera línea candidato a ser vacunado, la meta es proteger al menos a 70% para evitar los contagios en los hogares y abatir los brotes escolares.

De modo general, hubo buena correlación entre los títulos medidos mediante IHA, con anticuerpos dirigidos contra el sitio receptor de la hemaglutinina y aquéllos medidos por microneutralización viral, técnica que mide los anticuerpos contra un rango de epítomos mayor y más variado.

En todas las unidades centinela de Inglaterra, en donde se acostumbraba tomar una muestra semanal de aquéllos con síntomas sugestivos de influenza, las proporciones de viejos y adultos con influenza pandémica porcina confirmada mediante PCR fue consistentemente menor que la de los más jóvenes. Los investigadores afirmaron que la protección encontrada en los más viejos fue debida probablemente a la exposición antes de 1957 frente la cepa H1 por entonces circulante (infección natural previa) y no al uso de la vacuna estacional, aparentemente no tuvo efecto protector.^{47,48}

Debe advertirse que, tanto en México como Inglaterra, los escolares de 5 a 14 años fueron los más atacados y desde luego las áreas más densamente pobladas como la capital Londres fueron más afectadas, seguramente debido a la mayor probabilidad de importación del virus. Se observó también que la solicitud en consultas aumentó 20-50% en comparación con 10% de la llamada «influenza estacional».

La nueva vacuna H1N1 ¿Ha servido de algo?

El virus A H1N1 ha circulado en un proceso de recambio antigénico continuo. Manteniéndose en rotación por el mundo sin interrupción durante el lapso 1918-1957, la infección dejó en el cuerpo de los más viejos un almacén residual de células de memoria longevas, que sirvieron para proteger a los mayores de 60 años. Puede afirmarse también que la vacuna estacional usada en 2008 probablemente no tuvo efecto protector contra el virus pandémico porcino H1N1; sin embargo, sí ayudó a reforzar la respuesta inmune de quienes habían sufrido el ataque de la influenza en la niñez, antes de 1957. En los laboratorios de investigación se demostró plenamente que la cepa porcina H1N1 2009 tuvo capacidad de replicarse y resultó ser más virulenta para los ratoncillos y hurones de laboratorio, en comparación con la cepa estacional 2008. Aunque como veremos, las defunciones

registradas a nivel mundial fueron pocas, si se las compara contra las ocurridas durante la pandemia de Influenza Española 1918.³ La pregunta importante es ¿los 30 millones de vacunas trivalentes aplicados en México en el periodo 2009-2010 sirvieron de algo? En estudios bien diseñados y con muestras suficientes realizados en los Estados Unidos de Norteamérica,⁴⁹ en China⁵⁰ y en Hungría⁵¹ se observó: con una sola dosis de viriones inactivados enteros de la cepa A/California/07/2009 que contenían seis microgramos de hemaglutinina se logró una conversión de 74.3% en adultos, aunque fue sólo de 61.3% en los mayores de 60 años. Los efectos indeseables registrados fueron raros, moderados y transitorios: hubo dolor en el sitio de la inyección y fatiga pasajera uno a dos días después de la vacunación; sin embargo, en los Estados Unidos de América se concluyó que los menores de nueve años probablemente necesitarán de una segunda dosis para garantizar la protección y, no hubo acuerdos respecto a la necesidad o no de incluir en la vacuna los adyuvantes de aluminio.

Las vacunas diversas aprobadas por la OMS con licencia de fabricación actualizada resultaron ser buenas, confiables y seguras; por tanto, la aplicación deberá ser impulsada antes de la época invernal próxima, con preferencia de los niños obesos y muy flacos, los sujetos inmunocomprometidos y las embarazadas. A futuro se prevé la fabricación de inmunógenos mejores y polivalentes. En México y otros países se comprobó la venta de vacunas caducadas, falsificadas o mal conservadas, vendidas por personas dedicadas al negocio fácil; por ello, es necesaria la legislación para proteger los derechos de los usuarios.

Alerta mundial preocupante por 16 meses

Abril 24, 2009. El CDC de Atlanta EUA alertó sobre la aparición de un virus mutante de origen A H1N1 porcino, que afectaba México y algunos grupos de estudiantes estadounidenses. Abril 25,

la OMS reaccionó lanzando una alerta mundial y declaró «Estar muy preocupada por la propagación del virus», al día siguiente, el virus A H1N1 porcino saltó el Atlántico, surgieron casos nuevos en España y Escocia.

Abril 29, la OMS elevó la alerta a grado cinco, es decir, el virus se propagaba fácilmente en dos países de la región americana y el 11 de junio se elevó a fase seis, correspondiente a la pandemia.

Agosto 10, 2010. A los 16 meses después de haberse identificado el virus pandémico porcino A H1N1 en California, apenas quedaban pequeños brotes residuales en Nueva Zelanda y la India; aunque en el Hemisferio Sur, donde ahora cursaba el invierno, aún circulaban un tipo de virus B más el A H3N2, dijo la Dra. Margaret Chan, Directora de la OMS, quien aseguró: las pandemias son impredecibles, hay que planificar pensando en lo peor y esperando lo mejor. El virus H1N1 probablemente seguirá circulando varios años, se acabó la pandemia, pero no la vigilancia. Hemos aprendido dos lecciones importantes, la primera es que tenemos que trabajar más con la población y menos en el escritorio. La segunda, habrá la necesidad de modificar la escala pandémica en uso, fue pensada para enfrentar al virus H5N1 causante de la gripe asiática, sabemos se transmite mal entre personas y sólo lleva 503 casos confirmados desde 2003, con letalidad de 60%, deberemos diseñar un sistema más flexible, considerando no sólo la expansión del virus sino también su gravedad (virulencia). Hasta el 6 de agosto 2010, la OMS tenía registrados 18,447 muertes por influenza, ocurridas en 214 países afectados desde abril 2009; por tanto, el 10 de agosto de 2010, el Comité de Salud Internacional declaró el fin de la pandemia. (Reforma a.m., Actualidades miércoles 11 de agosto, 2010 p5)

Discusión

El brote pandémico 2009-10 registrado en México tuvo tres ondas sucesivas distinguibles: la primera se dio en la región más densamente poblada del México

central, atacando principalmente el Distrito Federal y la porción conurbada del Estado de México, además de San Luis Potosí y Veracruz; fueron mucho más dañados los niños y adolescentes menores de 19 años,³ esta onda alcanzó el pico máximo a finales de abril y comenzó a descender poco después de haberse decretado la suspensión obligatoria de las actividades educativas en todos los planteles públicos y privados. El resguardo de los niños dentro del hogar más el paro masivo de labores en los restaurantes y centros turísticos, contribuyeron sin duda en la baja registrada de la morbilidad que se prolongó hasta fines de mayo.

La segunda onda volvió a repetirse en las localidades del centro del país, después que los niños regresaron a las escuelas y, se propagó también por Jalisco y Zacatecas³. En el mes de julio la actividad epidémica mayor se desplazó hacia el Sureste con ataques en Chiapas, Yucatán y Tabasco. Los brotes se dieron primero en las urbes más grandes y se dirigieron más tarde a los poblados periféricos y pequeñas rancherías de indígenas, mucho más pobres y desprotegidas. La actividad de la segunda onda se abatió cuando los niños salieron de las escuelas por vacaciones largas del 17 de julio al 8 de agosto. El análisis de la primera y segunda onda demostró claramente la importancia capital de los escolares no inmunizados, como agentes propagadores de la influenza humana.³⁻⁵²

La onda tercera más letal y prolongada, se inició a fines de agosto cuando los niños regresaban a las aulas y pegó como «fuego ardiente» en los meses de octubre y noviembre. Para esas fechas se habían contagiado casi todas las entidades federativas aunque la actividad visible fue mayor en Oaxaca, Colima, Puebla y los estados de la frontera Norte, el grupo de edad más atacado fueron los niños y jóvenes de entre 5 y 39 años de edad con numerosos casos de neumonía viral fulminante que requirieron ser hospitalizados. En los estudios de laboratorio se confirmó que los sujetos mayores de 60 años tenían en su sangre inmunoglobulinas y células de memoria con reacción cruzada protectora contra

el virus porcino causal A H1N1; sin embargo, el grupo etario que resultó ser más dañado fueron los de 20 a 54 años (*figura 36*).

La pandemia porcina tuvo transmisibilidad intermedia y llevó un curso que podría calificarse como «moderado». El costo socioeconómico del brote fue impresionante, desbordado por la alarma y la creencia de que el nuevo virus podría ser tan mortífero como la cepa asiática H5 todavía circulante. La pandemia en México exhibió algunos de los muchos trucos y escapatorias del virus A H1N1 y a futuro convendrá seguirla muy de cerca para vigilar su comportamiento. El Dr. Kierkegaard epidemiólogo experto apuntaba: las epidemias de influenza sólo se viven a futuro, aunque pueden explicarse mucho mejor cuando se examinan retrospectivamente, pero no existe ningún modo seguro para poder predecirlas.⁵²

El resto del mundo estuvo muy atento en seguir de cerca las experiencias mexicanas referentes a las medidas no farmacológicas implementadas para mitigar la pandemia de influenza A H1N1 2009, por ello, conviene revisar críticamente cuáles sí funcionaron bien y con provecho y, reconocer los errores cometidos para no repetirlos.⁵³

A mi buen entender, lo que sí resultó ser más útil y práctico, con buenos resultados fue: a) alertar, informar y educar a la población acerca del problema, sin ocultamientos; b) mejorar sustancialmente los hábitos higiénicos de los niños, particularmente el lavado frecuente de las manos con agua y jabón; c) confirmación de casos en las Unidades de Vigilancia Centinela con el apoyo del laboratorio y el uso del método de diagnóstico muy sensible RT-PCR; el INDRE recomendó no usar pruebas rápidas, de baja sensibilidad y caras, esta medida sirve para mejorar el diagnóstico de los enfermos y permite ahorrar el dinero escaso; d) uso racional y restringido de antivirales y antibacterianos, por medio de receta médica controlada y expedida sólo por médicos autorizados.

Lo que no funcionó fue: 1) el cierre masivo de escuelas, restaurantes, centros turísticos y de diversión, teatros y cines, bares y sitios de trabajo

productivo; esa medida contribuyó a incrementar el desempleo y el costo de la vida, con efectos desastrosos en la economía del país. Además, el cierre escolar sin duda redujo el aprendizaje y el rendimiento educativo de los niños. El ausentismo escolar fue seguido por ausencia de los padres en el trabajo, quienes enfrentaron la difícil tarea de «resguardar los niños dentro del hogar».

Al inicio del brote, el INDRE contaba con un solo laboratorio de diagnóstico centralizado y sin recursos; fue incapaz de reconocer a tiempo el nuevo virus mutante A H1N1 porcino, por carecerse del protocolo para la identificación de patógenos emergentes. Fue necesario recurrir a la ayuda y apoyo de laboratorios en Canadá y Estados Unidos para subsanar la deficiencia; el INDRE usaba el método de inmunofluorescencia, bueno, pero muy laborioso, y no tenía espacio ni equipos automatizados ni personal suficiente para responder a la demanda del brote pandémico en evolución, que seguramente estaba presente mucho antes de abril. La solución mejor es hacer una inversión que permita reconstruir y descentralizar las actividades del laboratorio, con medidas de bioseguridad tipo III y a futuro se debe apoyar firmemente el desarrollo de un «CDC mexicano» que garantice cubrir las necesidades del Sistema de Salud y de la sociedad. Se necesitará también de un equipo de trabajo epidemiológico, dedicado a organizar permanentemente la Seroteca Nacional manteniéndola al día.⁵⁴

Hubo mucha especulación y poca investigación epidemiológica. Se dijo que no había ningún brote en curso y se afirmó que la epidemia había partido de un poblado pequeño y remoto en Perote, Veracruz, cercano a un criadero insalubre de cerdos. La verdad es que el brote estaba presente en San Luis Potosí mucho tiempo antes, y la epidemia en curso se interpretó falsamente como «alza» de la influenza estacional y no se reconoció la gravedad del brote, a pesar de haberse internado un número considerable de niños y jóvenes atacados por neumonía grave. Sin duda había normas de vigilancia escritas; sin embargo, la mortalidad se recogió lentamente

por las dificultades para enviar los certificados de defunción y los expedientes.

En los estados de Chiapas y Yucatán se gastó tiempo y dinero para lograr la confirmación de muchos casos nuevos, mientras en Coahuila hubo pereza y ocultamiento de la información vital, es decir, la vigilancia no se dio de modo uniforme y oportuno, afectándose así la calidad de los datos procesados. Existían muchas normas y oficios, pero faltó supervisión para hacerlas cumplir bien. La epidemiología y los epidemiólogos deben salir del bache estrecho de la tramitología y el papeleo, al dedicar más tiempo al trabajo con la población y hacer investigación valiosa, con análisis crítico de la información recolectada para difundirla. La meta es lograr datos confiables con oportunidad, transparencia y ganar credibilidad. Generar informes más duros y robustos, practicar encuestas bien diseñadas, elaborar publicaciones buenas y desarrollar modelos computacionales de simulación, muy útiles para la toma de decisiones y el ahorro de los recursos.

Los servicios de patología merecen ser apoyados y rehabilitados para realizar las autopsias y conducir la presentación regular de casos anatomoclínicos, haciendo uso de las técnicas de inmunotinción viral y biomarcadores. El método RT-PCR debe aplicarse a los fragmentos de tejido pequeño, para demostrar la presencia de virus, hongos y bacterias patógenas en el tejido broncopulmonar humano.

Durante el brote se hizo evidente la carencia de neumólogos, infectólogos, y enfermeras intensivistas. En un momento dado faltaron respiradores suficientes y no se dispuso de áreas para la terapia intensiva, particularmente en los estados como Chiapas que tiene una infraestructura obsoleta e insuficiente para atender correctamente los enfermos hospitalizados más graves, afectados por el síndrome de distrés respiratorio agudo, hipoxemia refractaria progresiva o estado de choque. En una investigación de 809 enfermos hospitalizados en México, la influenza tuvo un curso crítico y febril en 58 (6.5%), principalmente personas jóvenes con

síndrome de hipoxemia y rhabdomiólisis, quienes mostraron niveles anormalmente elevados de deshidrogenasa láctica < 1,000 UI/L, creatinincinasa por < 1,000 UI/L, linfopenia con > 1,000 linfocitos/mL³, algunos tuvieron leucopenia, trombocitopenia e isquemia miocárdica, habiendo fallecido 24 (41.4%) muy a pesar de los cuidados. Sin embargo, aquéllos tratados con inhibidores de la neuraminidasa tuvieron mejor pronóstico.

Los expertos han desarrollado modelos de simulación para predecir los beneficios y costos de la vacunación contra la influenza pandémica y, se sugirió: para mitigar la epidemia grave será preciso aplicar la vacuna a comienzos del verano y lograr una cobertura en niños y adultos mayor de 70%. Desafortunadamente México no cuenta con un laboratorio productor de vacunas propio, por ello, se tuvieron que comprar 30 millones de dosis a laboratorios diversos del extranjero. La campaña de vacunación se inició a finales de noviembre 2009, cuando el brote estaba en descenso y muchas personas se negaron a recibir la vacuna o no acudieron a los servicios de salud. Queda pendiente la Encuesta Seroepidemiológica Nacional y la organización de la seroteca permitirá conocer y medir la marcha de los brotes y los resultados de las acciones tomadas. La inversión en producir vacunas hechas en México con buena calidad es muy productiva y siempre genera resultados mejores con ahorro.

La investigación modesta que hoy presento está encaminada a generar una discusión crítica y constructiva, sería deseable conocer detalladamente el desarrollo de la epidemia; algunos estados como San Luis Potosí, Nuevo León y el Distrito Federal, cuentan con investigadores acuciosos y bien preparados. También sería factible realizar algunas encuestas en cerdos y aves de México para conocer a profundidad la existencia o no de cepas del virus de la influenza en circulación; los estados de Yucatán y Veracruz cuentan con buenos laboratorios y personal motivado, podrían realizar esa tarea. Lo que se invierta en investigar mucho servirá para progresar.^{3,4}

Agradecimientos

Vale más tener buenos amigos que mucho dinero. La Dra. Nancy J Cox, Directora de la División de Influenza en el CDC, Atlanta, GA USA, me hizo el favor enorme de obsequiarme 51 referencias recientes que no pude obtener en las bibliotecas locales y además, no pude pagarlas con mi pensión; las citas fueron enviadas a mi domicilio sin costo alguno. Dejo constancia de mi gratitud por las facilidades y atenciones recibidas de tan distinguida Dama-Investigadora.

El profesor y Dr. Don Enrique Navarrete Cadena, Director de la *Revista Mexicana de Patología Clínica*, Editor talentoso y visionario me apoyó en poder lograr la publicación de tres monografías sobre el tema de la influenza. Es hombre sincero y amigo leal, con gran calidad humana y mucho temple.

Tres médicos excepcionales fueron mis mejores amigos de la juventud, mis tíos: Dr. Rafael Chávez-Carrada cirujano bondadoso y ginecoobstetra distinguido; el brillante profesor Dr. Samuel Morones-Alba, Director Jefe del Departamento de Infectología en el Hospital General de México, SSA quien fuera mi Maestro de Clínica Médica; el pensador profundo, Dr. Ignacio Morones-Prieto, Secretario de Salubridad y Director del IMSS, fue mi tutor y consejero. Sirva este trabajo modesto como un homenaje cariñoso y sentido a su memoria, a quienes nunca pude regresar tantos favores y atenciones otorgados, siempre desinteresadamente y con amor de familia. Queda en mi mente el recuerdo perenne de su tarea ejemplar y prodigiosa, que mucho influyó en mi formación profesional y humanística. Tener amigos sinceros, familiares gentiles y bondadosos, fue el mejor obsequio de mi vida personal.

Mi asistente, Lic. en Ciencias de la Comunicación, Miguel Iván Olvera Macías, me auxilió en la elaboración de textos, gráficas y tablas con mucho entusiasmo y dedicación, por ello dejo testimonio de mi agradecimiento.

Referencias

- Soriano EV, Salgado-Miranda C, Suárez-Güemans F, Trigo-Tavera FJ. Patogenia microbiana. *Vet Mex* 2006; 37: 457-465.
- Lu X, Tumpey TM, Morken T, Zaki SR, Cox NJ, Katz JM. A mouse model for evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans. *J Virol* 1999; 73: 5903-5911.
- Carrada-Bravo T. Avances recientes en el diagnóstico, epidemiología, y prevención de la influenza. Revisión crítica. *Rev Mex Patol Clin* 2010; 57: 4-53 (versión completa en: www.medigraphics.com/patologiaclinica).
- Carrada-Bravo T. influenza: avances recientes en virología molecular y prevención de la enfermedad. *Rev Mex Patol Clin* 2010; 57: 59-93 (versión completa en: www.medigraphics.com/patologiaclinica).
- Bautista-Garfial CR, Mosqueda-Gualito JJ. Papel de los receptores tipo toll en la inmunidad innata. *Vet Mex* 2005; 36: 453-468.
- Regueiro-González JR, López-Larea C, González-Rodríguez S, Martínez-Naves E. Inmunología, biología y patología del sistema inmune. 3a ed. Madrid: Médica Panamericana 2006. p. 1-219.
- Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. Review. *N Engl J Med* 2008; 358: 716-727.
- Duan L, Bahl J, Smith GJ. The development and genetic diversity of H5N1 influenza virus in China, 1996-2006. *Virology* 2008; 380: 243-254.
- Peiris JSM, de Jong, MD, Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): A threat to human health. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 243-267.
- Pun-Mok K, Wong Ch HK, Cheung Ch Y, Chan MC, Lee SM, Nicholls JM et al. Viral genetic determinants of H5N1 influenza viruses that contribute to cytokine dysregulation. *JID* 2009; 200: 1104-1112.
- Hayden FG, Frits R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptoms form and host defenses. *J Clin Invest* 1998; 101: 643-649.
- Yeldani A, Colby TV. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 47-53.
- Noble RL, Lillington GA, Kempson RL. Diffuse influenzal pneumonia: *premortem* diagnosis by lung biopsy. *Chest* 1973; 63: 644-647.
- Wintermiz MC, Wasson IM, Mc Namara WG. The Pathology of Influenza. New Haven, Yale University Press, 1920.
- Oseasohn B, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of 33 fatal cases of Asian influenza. *New Engl J Med* 1959; 260: 508-518.
- Hers JF, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of respiratory tract and lung in fatal Asian influenza. *Lancet* 1958; 2: 1141-1143.
- Guarner J, Shieh WJ, Dawson J, Subbarao K, Shaw M, Ferebbe T et al. Immunohistochemical and *in situ* hybridization studies of influenza. A virus infection in human lungs. *Amer J Clin Pathol* 2000; 114: 227-233.
- Mulder J, Hers JF. Influenza Groningen: The Nether Lands: Wolters Noordhoff Pub; 1972. p. 2-300.
- Parker F Jr, Joliffe JS, Barnes MW. Pathologic findings in the lungs of five cases from which influenza virus was isolated. *Am J Pathol* 1946; 22: 797-832.
- Dawood F, S Jain, S Lindstrom, Garten RJ, Gu bareva LV, X Xu et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615.
- Swine Influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California. March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 400-402.
- Hui DS. Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/H5N1 infection. *Respirology* 2008; 13 (suppl 1): S510-S513.
- Chowell G, Bertozzi SL, Aranda-Colchero M, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: 674-679.
- Moloney A. Questions raised over response to influenza A outbreak. *Lancet* 2009; 373: 1591-1592.
- Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions. *Plaz Med* 2006; 3 (4): 89.
- Chowell G, Viboud C, Wang X, Miller M. Evaluating vaccination strategies against pandemic influenza in Mexico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008.
- Secretaría de Salud. Brote de Influenza Humana A H1N1, México Dirección General Adjunta de Epidemiología, 2009 (Accesada julio 20, 2009). <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>.
- Pérez-Padilla R, de la Rosa-Jamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-689.
- Secretaría de Gobernación. Decreto por el que se ordenan diversas acciones en materia de salubridad general, para prevenir, controlar y combatir la existencia y transmisión del virus de la influenza estacional epidémica. Diario Oficial de la Federación (Acceso: abril 25, 2009): http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5088366&fecha=25/04/2009
- Ruiz-Massieu JF. Capítulo 2. National studies on the constitution and the right to health. In: Fuenzalida-Puelma HL, Connor SS (eds). The right to health in the American. A comparative constitutional study. Washington DC: Pan American Health Organization; 1989. p 372-389 (Pub Científica OPS N. 509).
- Winslow CEA. The conquest of epidemic disease. A chapter on the history of ideas. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 1943.
- Markel H, Lipman HB, Navarro JA. Nonpharmaceutical interventions implemented by USA cities during 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA* 2007; 298: 644-654.
- Hatchett RJ, Mecher CE, Lipstich M. Public health interventions and pandemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7582-7587.
- Longini IM Jr., Nizam A, Xu S. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309: 1083-1087.
- Kelso JK, Milne GJ, Kelly H. Simulation suggests that rapid activation of social distancing can arrest epidemic development due to a novel strain of influenza. *BMC Public Health* 2009; 9: 117.
- Bootsma MC, Ferguson NM. The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in US cities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7588-7593.
- Booth W, Partlow J, Mexico's health chief receives plaudits. Washington Post, mayo 11, 2009 (<http://www.washingtonpost.com>) Access Julio 20, 2009.
- Stern AM, Markel H. What Mexico taught the world about pandemic influenza preparedness and community mitigation strategies. *JAMA* 2009; 302: 1221-1222.

39. Zuckermann L. Influenza y burocracia. *Nexos (Mex)* 2009; 31 (378): 24-28.
40. Pérez-Trallero E, Piñero L, Vicente D, Montes M, Cilia G. Residual immunity in older people against A (H1N1)-recent experience in Northern Spain. *Euro Surveill* 2009; 14 (19): 288-290.
41. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM. Time lines of infection and disease in human influenza: A review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 775-785.
42. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: Global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 249-260.
43. Patriarca PA, Cox NJ. Influenza pandemic preparedness. Plan for the United States. *J Infect Dis* 1997; 176: S4-S7.
44. Laguna-Torres BA, Gómez J, Ocaña V. Influenza-like illness sentinel surveillance in Peru. *PLoS One* 2009; 4: e-6118.
45. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: Surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill* 2009; 14: 19288.
46. Lipsitch M, Hayden FG, Cowling BJ, Leung GM. How to maintain surveillance for a novel influenza A (H1N1) when there are too many cases to count. *Lancet* 2009; 374: 1209-1211.
47. Garske T, Legrand J, Donnelly CA. Assessing the severity of the novel influenza A H1N1 pandemic. *BMJ* 2009; 339: b 2840.
48. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H et al. Cross-reactive antibody responses in the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-8.
49. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Kate Reeves Hoche M, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trial. *Lancet* 2010; 375: 41-48.
50. Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC et al. Safety and immunogenicity of pandemic influenza A H1N1 vaccine in China: A multicentre double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 5666-5683.
51. Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. *Med J Aust* 2009; 191: 146-149.
52. Vailant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19309-19314.
53. Gómez J, Munayco CV, Arrasco J. Pandemic influenza in southern hemisphere setting: the experience in Peru from May to September 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19371-19376.
54. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: A cross sectional serological study. *Lancet* 2010; 375: 1100-1108.