



Algunas reflexiones al inicio de la temporada de Influenza: conmemorando 100 años de la pandemia de 1918 y un virus que no deja de darnos sorpresas

Galindo-Fraga Arturo

Subdirector de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Investigador en Ciencias Médicas C de la Secretaría de Salud
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I
Profesor titular de Infectología. Universidad Panamericana, Universidad Lasalle.
Profesor titular de Terapéutica Farmacológica. Universidad Autónoma de México

En este año se cumple el centenario de la peor pandemia de influenza, la (mal) llamada Gripe Española, que ahora a la distancia comprendemos un poco mejor. Si bien la tasa de mortalidad estimada no parece tan elevada, siendo alrededor de un 3% - comparémosla con un 10% del dengue grave -, la capacidad de transmisión de esta enfermedad hizo que la proporción de la población afectada fuera tan grande, que los últimos cálculos rondan alrededor de los 50 millones de personas fallecidas.

La primera pandemia del siglo XXI, eligió a México para darse a conocer en el mundo. Si bien la transmisión del virus A H1N1pdm2009 inició en California; fue en México donde la primera oleada tomó fuerza, para después extenderse por todo el planeta.

Como toda etapa de crisis, esas experiencias dejaron enseñanzas. La primera, marcó mucho del hacer de la Medicina durante el siglo XX. Desde los programas de vigilancia epidemiológica a nivel global, hasta los poderosos estudios de diagnóstico molecular que tenemos en la actualidad; fue en los laboratorios dedicados a la búsqueda del agente etiológico de esa nueva plaga, en donde se dieron los primeros pasos para entender las bases bioquímicas de la genética. La segunda es un buen ejemplo de cómo la cooperación internacional puede ayudar a la rápida identificación de nuevos agentes

infecciosos y, cuando las cosas funcionan bien, establecer protocolos de contención y preparación oportunos.

Sin embargo, a pesar de todo el esfuerzo dedicado a la prevención y entendimiento de esta enfermedad, en los últimos años pareciera que se ha tomado el tiempo para recordarnos que aun tiene muchas sorpresas que darnos.

Valgan un par de ejemplos ante la temporada estacional que recién inició en el hemisferio norte.

Epidemiología predecible... o no.
Diferencias entre el Sur y el Norte del Río Bravo

Pocos fenómenos biológicos pueden predecirse con exactitud. Parecería que una de las excepciones son las epidemias estacionales de influenza, que sabemos que tendremos que enfrentar cada año.

Pero, así como sabemos que va a presentarse, saber el cómo lo hará parece ser algo más complicado.

El comportamiento que fue tomando la circulación de las cepas de influenza después de la pandemia de 2009 hizo parecer que podríamos predecir en cierta forma como iban a comportarse las epidemias invernales. Desde la temporada post-pandémica 2010-2011, en que la cepa estacional predominante fue una A H3N1, se comenzó a observar una alternancia con la cepa A H1N1pdm2009 en las temporadas siguientes.

Sin embargo, para la temporada 2016-2017, en que, de seguir ese patrón, hubiera predominado la cepa A H3N2, en México y otros países del sur de América, la cepa predominante fue la misma de la temporada anterior 2015-2016, la A H1N1pdm2009, en contraste con lo observado en Estados Unidos.

¿Qué explicación tenemos de este fenómeno? Al momento ninguna buena. Y en ese país se observó el fenómeno contrario. Durante la temporada 2017-2018, en que se hubiera esperado se presentara la cepa A H1N1pdm2009, tuvieron predominancia de A H3N2.

Y no sólo se repitió el tipo de virus, sino que el comportamiento clínico también fue inesperado; Estados Unidos tuvo en la temporada pasada un número importante de casos, con una frecuencia aumentada de hospitalizaciones con mortalidad elevada, sobre todo en adultos mayores de 65 años.

En México, observamos un comportamiento diferente. Si comparamos la mortalidad reportada durante las estaciones en que predomina la cepa A H1N1pdm2009, ésta es entre 2 y 4 veces más alta que cuando la cepa predominante es la A H3N2 (Tabla 1). Y tampoco tenemos una buena explicación para esto.

El brote interestacional en Yucatán ¿un aviso para esta temporada?

Desde hace varios años en nuestro país, la Península de Yucatán ha tenido un comportamiento especial con respecto a la epidemia invernal de influenza, presentando la mayor actividad estacional con una temporalidad diferente al resto de los estados, con mayor movimiento pasando la Semana Epidemiológica 20 – cuando se considera termina la temporada estacional –, y con casos esporádicos durante el invierno. Esto sí lo pueden explicar varias observaciones previas, relacionadas con las condiciones climáticas en esta zona del país, más parecidas a las de países cercanos al Ecuador que a las del norte del continente.

Tabla 1. Mortalidad por influenza en relación con la cepa viral predominante en México

Temporada	Cepa predominante	Mortalidad (%)
2010-2011	A H3N2	1.4
2011-2012	A H1N1pdm2009	4.7
2012-2013	A H3N2	2.0
2013-2014	A H1N1pdm2009	12.2
2014-2015	A H3N2	3.0
2015-2016	A H1N1pdm2009	7.3
2016-2017	A H1N1pdm2009	8.6
2017-2018	A H3N2	1.3

En este año 2018, la temporada interestacional además se caracterizó por un mayor número de casos, con un incremento en la afección de personas jóvenes, y una mortalidad aumentada. La cepa circulante en forma predominante fue la A H1N1pdm2009, lo cual recuerda lo comentado en párrafos anteriores: en México, las estaciones en que la cepa circulante es esta, se han presentado más casos, afectan a población mas variada y tienden ser mas graves.

¿Qué podemos esperar entonces de la estación 2018-2019? El tiempo lo dirá. Pero al momento, los primeros casos han sido causados por la cepa A H1N1pdm2009.

Parecería una oportunidad inmejorable para reforzar nuestra mejor herramienta para la prevención, que es la aplicación de la vacuna. Lo cual nos lleva a nuestro segundo ejemplo de lo inesperado y difícil de predecir que es este virus.

Vacunación contra influenza.

De evitar la enfermedad a evitar las complicaciones de la enfermedad.

Después del descubrimiento del virus de influenza en 1933, se tuvo la primera vacuna para esta enfermedad en muy poco tiempo (1936, y registrada en 1945). Conforme se fueron encontrando las diversas cepas y tipos de virus, la composición de la vacuna fue modificándose, hasta tener la vacuna trivalente (dos cepas de influenza A y una de influenza B) y en fechas recientes

la tetravalente (dos cepas de influenza A y dos de influenza B). Muchos países han incluido esta vacuna en sus programas de prevención, en grupos de riesgo, o en población general.

Sin embargo, en los últimos años, se ha cuestionado la capacidad de la vacuna de inducir un nivel de anticuerpos que pueda considerarse "protector" sobre todo en algunos grupos de pacientes, como los inmunocomprometidos o adultos mayores, en donde la proporción de seroprotección se llega a

reportar hasta solo en un 70% de las personas estudiadas.

Esto contrasta con la disminución en la frecuencia de casos graves, mortalidad asociada y complicaciones no infecciosas que se reportan después de un cuadro de influenza en la población vacunada, aun en estos grupos de menor respuesta serológica.

¿Por qué este contraste? Se han propuesto diferentes explicaciones como una respuesta inflamatoria mejor regulada ante la infección natural en las personas vacunadas, la respuesta inmunológica a neuraminidasa o el papel de la respuesta inmune celular que no se ha caracterizado en forma completa.

Y también en este caso, no tenemos una buena respuesta.

Lo que si es claro es que, aun cuando no entendamos a fondo el fenómeno, el resultado de este es notable. La vacunación contra influenza ha demostrado ser una de las maniobras con mejor relación costo-beneficio en años de vida ganados, cuando se compara con otras terapias médicas que poco se duda sean efectivas, como el tratamiento antirretroviral, el uso de estatinas o la angioplastia coronaria, solo por poner algunos ejemplos.

¿Todas las vacunas son iguales?

En relación con la vacunación, vale la pena mencionar un reporte de mediados de 2017, sobre la efectividad de una vacuna contra influenza diferente a la tradicional inactivada, producida en huevo embrionado de pollo. En este caso,

obtenida a través de la producción basada en genética recombinante sobre un vector.

Al comparar ambas vacunas en un grupo de sujetos mayores de 50 años, se encontró una disminución del 30% en el desarrollo de enfermedad similar a influenza a favor de la vacuna recombinante. Estudios posteriores atribuyen este efecto a una mejor respuesta a la cepa A H3N2; algunos resultados parecen indicar que la adaptación de esta cepa al huevo embrionado de pollo, ha hecho que pierda capacidad inmunogénica.

¿Llegó el momento de jubilar a la noble vacuna inactivada? ¿la vacuna recombinante tendrá el mismo efecto sobre las complicaciones asociadas a la infección? ¿el mismo impacto en los años de vida ganados?

Desafortunadamente, al momento, tampoco conocemos la respuesta.

Conclusiones

El comportamiento epidemiológico de la influenza continúa siendo impredecible. Es imperativo mantener la vigilancia local y global sobre este virus.

Aun con la circulación en forma estacional de la cepa A H1N1pdm2009, en nuestro país pareciera presentar mayor mortalidad que la cepa A H3N1.

La vacuna es una herramienta fundamental para la prevención de las complicaciones asociadas a la infección.

Es posible que en los próximos años observemos cambios importantes en la selección de los antígenos vacunales.

Referencias

Dirección General de Epidemiología - Dirección General Adjunta de Epidemiología. Informes semanales. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-influenza-2018>

Dunkle LM, Izikson R; PSC12 Study Team. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2427-2436.

Grohskopf LA, Sokolow LZ. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2018 Aug 24;67(3):1-20.

Kelly H, Attia J, Andrews R, Heller RF. The number needed to vaccinate (NNV) and population extensions of the NNV: comparison of influenza and pneumococcal vaccine programmes for people aged 65 years and over. *Vaccine.* 2004 Jun 2;22(17-18):2192-8.

Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal.* 1995 Jun;15(3):369-90.