PREPARACIÓN PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA

Albert Osterhaus, DVM, PhD,[1] *Thais dos Santos*[2] *y Otavio Oliva, MD*[3]

AMENAZA DE PANDEMIA

Las pandemias de influenza, que a lo largo del tiempo se han producido a intervalos irregulares e impredecibles, han estado asociadas con una morbimortalidad humana considerable, perturbación social y pérdidas económicas significativas (ver *1* para un análisis). En el siglo XX, el mundo enfrentó tres pandemias de influenza: la "influenza española" (A/H1N1) en 1918–1919; la "influenza asiática" (A/H2N2) en 1957, y la "influenza de Hong Kong" en 1968. La pandemia de la "influenza española", por mucho la más devastadora, fue la causa de enfermedad aguda en 25%–50% de la población mundial y provocó la muerte de más de 40 millones de personas en todo el mundo (alrededor de 1%–2% de la población mundial). Esta pandemia produjo una mortalidad excepcionalmente elevada entre los adultos jóvenes. Durante las pandemias posteriores de la "influenza asiática" y la "influenza de Hong Kong", la mortalidad fue considerablemente menor —alrededor de 1–4 millones de personas en cada una— y se concentró principalmente en los grupos de riesgo clásicos: las personas de edad avanzada y las personas con enfermedades crónicas. No obstante, estas dos pandemias también estuvieron asociadas con morbilidad, perturbación social y pérdidas económicas considerables. Los conocimientos actuales sobre la biología, la ecología y la epidemiología de los virus A de

[1] Departamento de Virología, Centro Médico Erasmus, Rótterdam, Holanda.
[2] Responsable Técnica, Unidad de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud.
[3] Asesor Regional sobre Enfermedades Virales, Unidad de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud.

la influenza permiten suponer que se producirán nuevas pandemias en el futuro, aunque por el momento es imposible predecir cuándo golpeará la próxima pandemia de influenza ni de cuál virus A se originará. La celeridad en los cambios del comportamiento humano y la ecología animal podrían incluso predisponer al mundo para una rápida propagación de una pandemia de influenza cuando ésta se produzca. Tanto los avances recientes en el desarrollo de vacunas y fármacos antivirales eficaces con tecnología de vanguardia como la mejor vigilancia en humanos y animales deben proporcionar herramientas más efectivas para combatir una futura pandemia de influenza.

Las aves silvestres son reservorio de subtipos de virus A de la influenza. Hasta la fecha, se han identificado virus A de la influenza portadores de 16 subtipos antigénicos de hemaglutinina (HA) y 9 subtipos antigénicos de neuraminidasa (NA) en aves acuáticas silvestres y en aves de corral *(2).* Desde 1997, las investigaciones epidemiológicas se han orientado hacia la transmisión directa de los virus A de la influenza aviar a los humanos. Más aún, es posible que la propagación del H5N1 en las aves silvestres en áreas que, según se observó más tarde, estaban afectadas por casos humanos pueda representar la transmisión directa del virus a los humanos que estén en contacto con las aves silvestres. En 1997, 18 personas en Hong Kong resultaron clínicamente infectadas con un virus A de la influenza aviar (H5N1) que había producido una influenza aviar altamente patógena (HPAI, por sus siglas en inglés) en las aves de corral en la misma región. Seis de esos pacientes fallecieron con signos clínicos de influenza grave *(3, 4, 5).* Después de eliminar aproximadamente 1,5 millones de aves del mercado de aves vivas en Hong Kong, no se identificaron más casos humanos infectados por ese virus durante ese año. Aparentemente, el virus no tenía la capacidad de transmitirse de una persona a otra.

Desde entonces, la transmisión de aves a humanos del virus A de la influenza aviar que ocasiona la enfermedad clínica se describió con una frecuencia creciente. En 1999, en el sudeste asiático la infección por los virus A de la influenza aviar H9N2 y H5N1 provocó una cantidad limitada de infecciones clínicas en seres humanos y la muerte de, al menos, una persona *(6, 7).* Durante un brote grande de HPAI entre las aves de corral de Holanda, en 2003, en la que debieron ser sacrificados más de 30 millones de gallinas, el virus causante de la HPAI (el H7N7) se identificó también en 86 humanos que habían manipulado aves infectadas y en 3 miembros de sus familias *(8, 9).* El virus estaba estrechamente relacionado con virus de influenza aviar de baja patogenicidad (LPAI, por sus siglas en inglés) identificados en patos silvestres con anterioridad al brote *(8).* Los humanos infectados contrajeron conjuntivitis o enfermedades similares a la influenza, pero la infección también produjo neumonía fatal con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave en una persona *(8, 9).* Más tarde

se produjeron infecciones por virus A de la influenza aviar (H7N2 y H7N3) en humanos en Estados Unidos (2003) y en Canadá (2004), que resultaron en uno y dos casos clínicos, respectivamente *(6, 10, 11).* Desde diciembre de 2003 se ha identificado una cantidad creciente de infecciones por un virus A de la influenza aviar (H5N1) en humanos en el sudeste asiático, donde el contacto directo o indirecto con aves de corral infectadas y con sus excreciones fueron las causas de infección más probables en la mayoría de los casos, si no en todos. En Azerbaiján, Camboya, China, Yibuti, Egipto, Indonesia, Irak, Tailandia, Turquía y Vietnam se identificaron más de 200 casos de infección por este virus en humanos, con una tasa de casos fatales superior a 50% (datos actualizados en http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/es/index.html). La mayoría de estas infecciones estuvieron asociadas con enfermedades respiratorias, aunque en uno o dos pacientes también se describieron diarrea y síntomas neurológicos sin enfermedad respiratoria grave *(12).*

Luego de la infección experimental, la patogenicidad de este virus H5N1 para diferentes especies de mamíferos parece haber aumentado gradualmente con el tiempo *(13).* Se han informado infecciones fatales en tigres y leopardos alimentados con carne de aves. Es probable que el virus también se haya trasmitido de animal a animal en los tigres *(14, 15).* La infección experimental de gatos domésticos dio lugar a la propagación sistémica del virus. También se observó transmisión de animal a animal *(16, 17).* Durante los primeros cuatro meses de 2006, el virus A de la influenza (H5N1) se propagó hacia el oeste a través de Asia, probablemente con las aves migratorias, y alcanzó la Unión Europea. En 54 países se infectaron tanto las aves silvestres como las domésticas (datos actualizados en http://www.oie.int/downld/AVIAN%20INFLUENZA/e_AI-Asia.htm). En Turquía, donde el virus generó extensos brotes de HPAI en las aves de corral, 12 personas resultaron clínicamente infectadas después del contacto directo o indirecto con aves afectadas; cuatro fallecieron.

Ahora, la pregunta clave es si estos eventos zoonóticos del decenio pasado, aún vigentes, aumentan el riesgo de que se produzca una pandemia de influenza en los humanos. Hasta 1997, en general se creía que el riesgo principal involucraba la infección simultánea de una especie mamífera, como los cerdos, con un virus A de la influenza humano y uno aviar. Entonces, esto podría generar la aparición de un virus reasortante que podría propagarse entre los humanos ante la ausencia virtual de inmunidad específica preexistente en la población humana en general. De hecho, las pandemias ocasionadas por la "influenza asiática" y la "influenza de Hong Kong" fueron el producto de virus reasortantes entre los virus A de la influenza aviar y de la influenza en los mamíferos. La infección directa de los humanos por el virus A de la influenza aviar, tal como se ha visto con frecuencia desde 1997, crearía la posibilidad de que esos virus reasor-

tantes aparecieran directamente en los humanos si esas infecciones se dieran durante episodios de epidemias de influenza en los humanos.

Otro escenario donde podría surgir un virus de influenza pandémica sería si un virus A de influenza aviar infectara a humanos y luego se adaptara gradualmente a los humanos por medio de mutación secuencial que, a su vez, abriría las puertas para una contundente transmisión entre humanos. Es probable que el virus de la pandemia de la "influenza española" no fuera el resultado de un proceso de reagrupamiento sino de una adaptación a los humanos gracias a la mutación secuencial, aunque se desconoce si otras especies mamíferas se vieron involucradas *(18, 19).* Por el momento, es difícil predecir si las infecciones actuales por el virus A de la influenza (H5N1) producidas en humanos en Eurasia serán el punto de partida de la próxima pandemia de influenza. Sin embargo, aun cuando no lo sean, es importante tener presente la urgencia de implementar sistemas de advertencia temprana y planes de preparación para la pandemia con el fin de poder enfrentar la coyuntura.

Varios países han redoblado sus esfuerzos creando comités nacionales de preparación que han diseñado e implementado planes nacionales. No obstante, aún queda mucho por hacer para que los países estén realmente bien preparados.

VACUNAS PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA: ¿QUÉ LUGAR OCUPAN?

En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló el primer plan integral diseñado para responder a una amenaza de pandemia de influenza. En el pasado, el trabajo se había sustentado principalmente en tareas de vigilancia virológica en humanos para una epidemia de influenza y durante más de medio siglo contó con la participación activa del centro nacional de la influenza y los centros colaboradores de la OMS. El programa fue actualizándose constantemente y en los últimos tiempos dio lugar al desarrollo del Programa Mundial de la OMS contra la Influenza (www.who.int/influenza), cuya misión se amplió de la vigilancia a la preparación para la pandemia, la evaluación del impacto de la influenza y la mayor utilización de la vacuna. Lo fundamental en la preparación para la pandemia de influenza es la capacidad de producir y distribuir de inmediato una vacuna específica. Dado el tiempo que se requiere para desarrollar y producir dicha vacuna, es obvio que no estará disponible para su distribución durante los primeros 6 meses de un brote de pandemia. Por lo tanto, para cubrir la brecha entre el inicio del brote y el comienzo de la distribución de la vacuna para la pandemia, tener reservas de fármacos antivirales sería una medida importante en los esfuerzos por reducir tanto la

propagación del virus como la morbimortalidad en este período. Debido principalmente a la resistencia antiviral preexistente o en rápido desarrollo, los fármacos más antiguos contra la influenza —los adamantanos— probablemente sean de poca utilidad. En consecuencia, los fármacos de última generación contra la influenza —los inhibidores de la neuraminidasa (IN)— quizá sean los fármacos de elección. Dado que, cuando son utilizados intensamente, estos fármacos pueden desarrollar resistencia antiviral, es aconsejable usar combinaciones de diferentes grupos de fármacos contra la influenza *(20).* Más aún, debería tenerse presente que la capacidad actual de producción mundial de IN sólo permitirá producir una cantidad que cubriría el uso terapéutico en 1% ó 2% de la población mundial. Un acuerdo sobre la licencia entre las empresas que producen IN en la actualidad y otras compañías en otros lugares del mundo podría ayudar a resolver parcialmente los problemas de suministro.

La producción, la capacidad de distribución y la eficacia son también puntos clave en la vacunación contra la pandemia de influenza. Las vacunas que hoy existen para la epidemia de influenza o para las fases interpandémicas son predominantemente subunidades inactivadas —divididas— o vacunas de virus completos, aunque en los últimos tiempos también se han introducido vacunas vivas atenuadas adaptadas al frío (CAIV-T, por sus siglas en inglés) *(21).* Para producir todas estas vacunas aún se utilizan como sustrato huevos embrionados de gallina, lo que limita notablemente la flexibilidad de la capacidad de producción. Por lo tanto, el reciente advenimiento de los sistemas de cultivos celulares como sustrato, que utilizan líneas celulares continuas como la MDCK y las células Vero, se considera un adelanto importante *(22, 23).* Este avance generará una disponibilidad continua de la capacidad de producción, con grandes posibilidades para nuevos avances y la optimización de los procesos de producción. Hoy, muchas compañías comerciales están dirigiendo sus esfuerzos hacia estas tecnologías y es posible que pronto estén en el mercado las primeras vacunas producidas a partir de cultivos celulares.

La pronta generación de cepas semilla para la producción de vacunas es otra área que puede ayudar a reducir el tiempo de preparación. Hoy en día, los centros colaboradores de la OMS producen semillas de virus cada vez que la OMS recomienda la inclusión de una cepa del virus de influenza epidémica antigénicamente nueva en la vacuna para la fase interpandemia. Típicamente, estas cepas semilla para la vacuna se producen mediante la doble infección de huevos de gallina embrionados, utilizando la cepa viral recomendada y la cepa PR8 de laboratorio (en elevada cantidad de títulos en estos huevos) a fin de producir un reagrupamiento genético de gran desarrollo. La utilización de la genética reversa para este objeto brinda varias ventajas respecto del enfoque clásico de reagrupamiento: es un método más racional y directo, ahorra tiempo y resuelve el

problema de la posible presencia de virus oportunistas en el aislamiento del virus de la epidemia que podrían, eventualmente, contaminar la cepa semilla para la producción de la vacuna. Por último, ofrece la oportunidad de modificar la HA en la etapa del plásmido para eliminar los rasgos patógenos, como un sitio de segmentación básico. Esto último puede realizarse reemplazando el sitio de segmentación básico de un virus de HPAI por el de un virus de LPAI. En condiciones de calidad controlada, la cadena de un virus de alta producción puede ajustarse a una línea celular válida para la producción de vacunas, como la línea celular MDCK o las células Vero *(24, 25)*. La genética reversa puede, también, tener un papel en la generación de mayor producción de virus o HA en dichos sustratos celulares nuevos.

El proceso de generación de cepas semilla para las vacunas contra la pandemia a través del reagrupamiento genético o de la genética reversa puede evitarse utilizando directamente el antepasado del virus de la LPAI o virus relacionados a partir de las tareas de vigilancia de aves silvestres *(26, 27).* Alternativamente, y por medio de la genética reversa, puede utilizarse la HA completa de ese virus de LPAI relacionado para construir directamente una cepa semilla de LPAI utilizando la cadena de un virus de alta producción *(27).* Por lo tanto, los programas actuales de vigilancia de aves silvestres, importantes como sistema de advertencia temprana para la aparición de una HPAI, también pueden ser el punto de partida para la generación de una variedad de virus de LPAI relacionados con posibles futuros virus de pandemia de influenza humana. Los virus de esos depósitos podrán utilizarse, entonces, para el rápido desarrollo de cepas semilla para la producción de vacunas. Es requisito previo para este procedimiento que los análisis adecuados, en curso y ampliados, de las propiedades antigénicas de esos virus de LPAI, tanto de las líneas de Eurasia como americana, se realicen de manera tal que permitan eventualmente la selección de cepas semilla para vacunas prototipo con las propiedades antigénicas correspondientes. Esto puede lograrse según los principios de estudios de cartografía de antígenos recientemente publicados, que se basan en algoritmos de escalamiento multidimensional *(28).*

Las vacunas inactivadas contra la influenza para la fase interpandémica que se utilizan actualmente se basan sobre todo en el principio de inducción de anticuerpos neutralizantes de virus (e inhibidores de la HA) directamente contra la HA del virus. Por ejemplo, se está considerando también la utilización de vacunas que sólo consisten en HA, producida como una proteína recombinante expresada por sistemas de producción alternativos altamente eficaces como los sistemas de baculovirus, para las vacunas durante la epidemia y la pandemia de influenza *(29).* En este sentido, se le está prestando poca atención a la contribución de la NA del virus. Dado que sólo se han identificado 9 subtipos de NA versus 16 de

HA en los virus A de la influenza y que, probablemente, la NA sea menos susceptible a la variación antigénica que la HA, los esfuerzos deberán concentrarse en la mejor comprensión del potencial de la NA como inmunógeno. Esto también puede inducir anticuerpos neutralizantes de virus. Mientras se preparan los depósitos de cepas semilla de virus potenciales de la pandemia, será preciso dedicar más atención al potencial de la NA para inducir más ampliamente respuestas inmunitarias protectoras. Una tercera proteína del virus A de la influenza que puede generar respuestas de anticuerpos protectores es la proteína M2. La M2 es mínimamente inmunogénica después de la infección natural y la vacunación convencional, lo cual explicaría su relativa conservación entre los virus A de la influenza humana. Sin embargo, se ha documentado que, cuando está unido a un portador adecuado como las partículas del core viral de la hepatitis B, el dominio externo de esta proteína (M2e) se vuelve altamente inmunogénico e induce anticuerpos que pueden proteger a los ratones de una descarga letal de virus de influenza *(30)*. Si bien estos resultados no fueron confirmados por algunos grupos de investigadores cuyos estudios sólo mostraron una actividad de las células NK mediada, dependiente por anticuerpos, de débil protección *(31)*, otros investigadores han demostrado exacerbación de la enfermedad en cerdos después de someterlos a este procedimiento *(32)*. Es necesario llevar a cabo otros estudios que puedan conducirnos a vacunas de más amplia protección contra los virus de pandemias de influenza emergentes.

Poco se entienden aún las correlaciones de la protección contra la infección o la enfermedad provocadas por el virus de la influenza. Además de los anticuerpos neutralizantes de virus dirigidos contra la HA, la NA o el M2e, se desconoce hasta qué punto la inmunidad mediada por las células cumple la función de protección. La inmunidad mediada por las células puede dirigirse a otras proteínas diferentes de las glucoproteínas de la superficie, como a las regiones más conservadas de las proteínas internas, para proporcionar así una amplia inmunidad por reacción cruzada entre los diferentes subtipos de virus. Hasta el momento es limitado el trabajo realizado en esta área que pudiera contribuir al desarrollo de vacunas de reacción cruzada más amplia. En principio, cabe esperar que la nueva generación de CAIV vivas atenuadas induzca inmunidad mediada por linfocitos T citotóxicos (LTC) similar a la producida por la infección natural. Sin embargo, las vacunas CAIV-T se basan en el denominado sistema de genética reversa 2-6, en el que sólo la HA y la NA se expresan en una cadena de alta producción. De este modo, es posible que las respuestas de los LTC generadas hacia las proteínas internas de la CAIV no reaccionen en forma cruzada con las de los virus de la pandemia emergente. En estudios preclínicos y, recientemente, también en estudios clínicos se utilizaron las for-

mulaciones clásicas sin adyuvante de vacunas inactivadas para vacunas prototipo para las pandemias y se demostró que las inyecciones múltiples, aun con concentraciones elevadas de antígenos, no podían inducir concentraciones de anticuerpos neutralizantes de virus que funcionaran como protectoras en modelos animales o que pudieran ser protectoras en humanos *(33, 34).* En consecuencia, deberían realizarse de inmediato estudios en humanos con vacunas prototipo para las pandemias formuladas con adyuvante con el fin de demostrar su eficacia en cuanto a la capacidad para inducir concentraciones adecuadas de anticuerpos neutralizantes de virus y de determinar si son seguras. Los pocos ensayos realizados en humanos hasta el momento con vacunas prototipo que utilizaron alumbre o MF59 como adyuvante han demostrado que deberían aplicarse al menos dos inyecciones con concentraciones de HA relativamente altas. Tanto en lo referido a las estrategias para economizar antígenos como a la reducción de la cantidad de inyecciones necesarias para inducir inmunidad de protección, es necesario llevar a cabo, lo antes posible, nuevos estudios clínicos en humanos con otros adyuvantes (cuadro 1).

SUMINISTRO MUNDIAL DE LA VACUNA CONTRA LA INFLUENZA

El desarrollo, la producción y la distribución mundial de las vacunas contra la pandemia de influenza plantean serios problemas. La mayor prioridad para producir una vacuna contra la pandemia es el pronto desarrollo de cepas semilla, utilizando tecnología de vanguardia con cepas de virus disponibles. Temas tales como los derechos de propiedad intelectual, la última tecnología —por ejemplo la genética reversa—, las cepas de virus y la tecnología de producción que utiliza líneas celulares continuas deben resolverse en el período interpandemia. En las circunstancias actuales no está totalmente claro qué formulación de vacuna inactivada debe utilizarse, con qué adyuvante, ni qué concentración de antígenos o qué cantidad de inyecciones hacen falta para brindar una protección segura y eficaz contra un virus de pandemia de influenza emergente. Como ya se ha dicho, para resolver estos problemas deben llevarse a cabo, tan pronto como sea posible, estudios clínicos de vacunas en humanos que demuestren la seguridad y la eficacia de vacunas prototipo para la pandemia. Las vacunas contra la influenza interpandemias son únicas desde el punto de vista de la licencia, dado que el proceso de otorgamiento de la licencia incluye un procedimiento para la rápida actualización anual de las cepas para las vacunas *(24).* En el caso de una pandemia de influenza, las autoridades reguladoras también deben anticipar un rápido proceso de otorgamiento de licencias

CUADRO 1. Principales oportunidades para mejorar las vacunas contra la pandemia de influenza, circunstancias actuales y posibles mejoras para el futuro.

Oportunidades	Circunstancias actuales	Mejoras futuras
Selección de la cepa	Vigilancia en humanos	• Técnicas de mapeo antigénico • Vigilancia de aves (depósitos)
Producción de cepas semilla	Reagrupamiento clásico	• Genética reversa
Sustrato para la producción	Huevos embrionados de gallina	• Líneas celulares continuas • Proteína HA recombinante (y otras, por ej.: sistema de baculovirus)
Objetivos de vacunación en función de los correlatos de la protección	Proteínas HA	• Proteínas N • Proteínas M2 • Inmunidad mediada por las células • Inmunidad mucosal
Adyuvantes para vacunas inactivadas	Sin adyuvante (excepción: MF59)	• Sales de aluminio • MF59 • Virosomas • Complejos inmunoestimulantes (ISCOM) • Otros

para nuevas vacunas. Más aún, los organismos nacionales deben hacer los arreglos para indemnizar a los productores de vacunas en caso de que se hicieran demandas por responsabilidad contra ellos.

La capacidad de producción de vacunas que se apoya en la tecnología de la que se dispone actualmente y que utiliza huevos embrionados de gallina definitivamente no será suficiente para satisfacer la necesidad mundial de vacunas durante la pandemia *(35)*. Si bien la utilización de vacunas contra la influenza entre pandemias va en aumento, especialmente en los países menos desarrollados, 60%–70% de las vacunas contra la influenza que se utilizan en el mundo se fabrican actualmente en Europa. La mejor preparación para la pandemia en términos de capacidad de producción y distribución de vacunas es utilizar más la vacuna entre pandemias. Por esta razón, Canadá ha incrementado considerablemente la producción y el uso nacional de vacunas en la etapa entre pandemias *(36)* y el Grupo Europeo de Trabajo Científico sobre Influenza (ESWI, por sus siglas en inglés) ha promulgado un aumento de la cobertura anual de vacunas en epidemias para un tercio de la población europea (www.eswi.org). También es importante destacar aquí que la planificación de la preparación para una pandemia de influenza no es una prioridad para la salud pública de mu-

RECUADRO 1. Temas clave que se deben resolver en la fase interpandémica para que las vacunas puedan producirse y distribuirse rápidamente a todo el mundo durante una pandemia

- Deberán desarrollarse, oportunamente, cepas semilla de virus a partir de los datos de la vigilancia y utilizando tecnología de vanguardia.
- Deberán identificarse en estudios clínicos en humanos vacunas prototipo seguras y eficaces contra la pandemia de influenza, prestando especial atención a los adyuvantes para las vacunas inactivadas que permiten la inducción de inmunidad protectora, preferentemente en una sola inyección y con un contenido mínimo de antígenos.
- Las autoridades reguladoras deberán implementar procedimientos rápidos de registro y autorización para vacunas candidatas contra la pandemia de influenza, de tal modo que dichas vacunas puedan utilizarse a la brevedad en todo el mundo.
- Deberán resolverse los problemas relacionados con los derechos de la propiedad intelectual del desarrollo y la tecnología de producción de las nuevas vacunas.
- Deberán implementarse indemnizaciones para los productores de vacunas para el caso de demandas por responsabilidad en su contra.
- Deberá aumentarse el nivel de utilización de vacunas contra la influenza en la fase interpandémica para que sea posible la producción y la distribución global de vacunas durante la pandemia.
- Deberán resolverse los problemas relacionados con la distribución equitativa y oportuna de las vacunas contra la pandemia de influenza en todo el mundo.

chos países en desarrollo; por lo tanto, la cobertura de la vacunación entre pandemias es baja en estos países. La distribución equitativa de la vacuna para la pandemia de influenza en todo el mundo es, en consecuencia, un punto clave que también debe tratarse con urgencia (recuadro 1).

CONSIDERACIONES SOBRE UN PLAN ESTRATÉGICO: ESTABLECIMIENTO DE GRUPOS DE TRABAJO PARA LA INFLUENZA

Siguiendo las recomendaciones incluidas en el Programa Mundial de la OMS contra la Influenza (www.who.int/influenza), todos los organismos nacionales responsables de la salud pública deberían desarrollar, actualizar constantemente y someter a pruebas planes de preparación para una pandemia de influenza. Con el fin de garantizar que todos los países del mundo estén bien preparados para la próxima pandemia de influenza, los organismos nacionales responsables deberán multiplicar los esfuerzos en este sentido. Dado que, como la mayoría de las infecciones virales que amenazan la salud de los seres humanos, la pandemia de influenza se ori-

gina en reservorios animales, responder a un brote pandémico requerirá la intervención de muchas disciplinas. Para comprender claramente la amenaza mundial que representa la influenza aviar, debe incorporarse como parte esencial del programa de preparación mundial para la pandemia la investigación bien coordinada sobre los virus de la influenza en las poblaciones de aves silvestres y de aves de corral *(37).*

La proliferación del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) es una amenaza mundial reciente para la salud pública, producida por una infección viral originada en un reservorio animal. El SARS se originó en Asia y se extendió rápidamente a muchos otros países. Como consecuencia, unas 8.000 personas fueron infectadas, de las cuales unas 800 fallecieron. La respuesta de la OMS ante este brote fue ejemplar. La Organización creó grupos de expertos para responder con prontitud al surgimiento de esta amenaza para la salud mundial, uno de los cuales fue el grupo de la OMS para la etiología del SARS. Dicho grupo estuvo formado por laboratorios de la región en la que se originó el brote y laboratorios con idoneidad específica en el área de enfermedades infecciosas emergentes en otros lugares del mundo. Esta respuesta coordinada hizo posible la pronta identificación y caracterización del agente etiológico —coronavirus del SARS (CoV del SARS)— y el desarrollo de estrategias eficaces de intervención en sólo un par de semanas (38, 41). Si bien las características epidemiológicas de los virus de la influenza son bastante diferentes de las del CoV del SARS, esta experiencia demostró que la colaboración interdisciplinaria global bajo el liderazgo de una organización de las Naciones Unidas como lo es la OMS será, sin duda, fundamental para combatir una pandemia emergente de influenza.

El 30 de septiembre de 2005 el Secretario General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), Kofi Anan, anunció el nombramiento de un coordinador del sistema de las Naciones Unidas para la pandemia de influenza. Este nombramiento tiene como objeto coordinar a los organismos pertinentes dentro del sistema de la ONU para dirigir la respuesta centralizada a dicho acontecimiento y apoyar a los Estados Miembros en este esfuerzo. Entre otras actividades prioritarias, se recomienda la detección viral temprana de los virus de la influenza en aves silvestres y domésticas y en otras especies animales como medida de primera línea para la defensa contra la pandemia de influenza. La vigilancia en humanos deberá continuar apoyándose en la red de vigilancia de la influenza de la OMS, pero también deberá hacer aportes a esta vigilancia de manera que se satisfagan los requisitos más sensibles del Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005) recientemente adoptado por la Organización. Esta iniciativa también brindará apoyo a los Estados Miembros en sus esfuerzos por desarrollar planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza, especialmente en los países en desarrollo.

Aunque nunca antes se intentó contener una pandemia, en los últimos tiempos han surgido modelos alentadores. Dos grupos han demostrado que con la detección temprana adecuada de la transmisión entre humanos puede ser posible detener una pandemia de influenza en las primeras etapas a través del uso profiláctico de fármacos antivirales en una población objetivo y de la adopción de intervenciones no farmacéuticas *(42).* Para que este enfoque sea factible, cada país deberá haber implementado sistemas de detección temprana y rápida respuesta ante el brote de acuerdo con las pautas establecidas por la OMS y en coordinación con otros organismos especializados de la ONU, como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO).

PREPARACIÓN PARA LA INFLUENZA EN LAS AMÉRICAS

Durante la Cumbre Presidencial de las Américas en Mar del Plata, Argentina, en noviembre de 2005, los países de la Región se comprometieron —con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)— a completar sus planes nacionales para enfrentar la amenaza potencial encerrada en el brote actual de influenza causado por el H5N1 (ver el cuadro 2 con respecto al estado de estos planes de preparación). Antes de que se acordara este compromiso, la OPS había establecido un grupo de trabajo (denominado EAR, por sus siglas en inglés) interprogramático y multidisciplinario para el alerta y la respuesta a una epidemia con el objeto de satisfacer la creciente demanda de cooperación técnica requerida por el surgimiento de una cepa de influenza con potencial pandémico. El grupo de trabajo EAR asesora, coordina y controla todas las actividades de la OPS relacionadas con la planificación y la implementación de la preparación y la respuesta a una pandemia de influenza. Todas las actividades de EAR están enmarcadas en los mandatos establecidos por el Reglamento Sanitario Internacional 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (RSI-2005), que estipula que los países deben desarrollar, reforzar y mantener las capacidades esenciales para detectar, evaluar e intervenir con rapidez con el fin de controlar eventos de importancia para la salud pública internacional relacionados con riesgos o enfermedades. La naturaleza interprogramática del grupo de trabajo responde a un complejo proceso vinculado con la implementación y la planificación para una pandemia de influenza contemplado en el RSI-2005. Este trabajo también requiere que una diversidad de sectores, incluido el privado, participen en los esfuerzos coordinados.

Dentro de este marco interprogramático del grupo de trabajo EAR, la cooperación técnica para la preparación para la influenza ha incluido el apoyo a los Estados Miembros a fin de que puedan desarrollar sus propios

CUADRO 2. Estado de los planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza en la Región de las Américas, hasta el 16 de mayo de 2006.

País	Actividades en curso para la preparación	Diseño del plan recibido por la OPS	Plan publicado o disponible en Internet	Plan avalado por las autoridades del país
Antigua y Barbuda	SÍ	NO	NO	NO
Argentina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Bahamas	SÍ	NO	NO	NO
Barbados	SÍ	SÍ	NO	NO
Belice	SÍ	SÍ	NO	NO
Bolivia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Brasil	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Canadá	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Chile	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Colombia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Costa Rica	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Cuba	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Dominica	SÍ	SÍ	NO	NO
Ecuador	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
El Salvador	SÍ	SÍ	NO	NO
Estados Unidos de América	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Granada	SÍ	NO	NO	NO
Guatemala	SÍ	SÍ	NO	NO
Guyana	SÍ	SÍ	NO	NO
Haití	SÍ	NO	NO	NO
Honduras	SÍ	SÍ	NO	NO
Jamaica	SÍ	NO	NO	NO
México	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Nicaragua	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Panamá	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Paraguay	SÍ	SÍ	NO	NO
Perú	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Puerto Rico	SÍ	SÍ	NO	NO
República Dominicana	SÍ	SÍ	NO	NO
Saint Kitts y Nevis	SÍ	NO	NO	NO
Santa Lucía	SÍ	NO	NO	NO
San Vicente y las Granadinas	SÍ	SÍ	NO	NO
Suriname	SÍ	SÍ	NO	NO
Trinidad y Tabago	SÍ	SÍ	NO	NO
Uruguay	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Venezuela	SÍ	SÍ	SÍ	NO

Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza (NIPPP, por sus siglas en inglés). La OPS ha contribuido al esfuerzo mediante la distribución de guías en múltiples idiomas. Asimismo, con el fin de calcular el posible impacto de una pandemia en función de una variedad de circunstancias, se han llevado a cabo talleres subregionales que utilizaron programas informáticos de diseño. Los resultados de los ejercicios de diseño ayudaron a comprobar que los planes de los países son flexibles y pueden responder a muchas contingencias, incluso en la difícil situación en la que no hubiera vacunas ni medicamentos antivirales. Esta planificación también manifiesta la necesidad de que los NIPPP den prioridad a las intervenciones y traten otros asuntos importantes como el acceso a la atención de la salud.

La OPS ha desarrollado una herramienta de evaluación a partir de la lista de verificación de la OMS en preparación para la influenza pandémica (http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/vir-flu-oms-lista-verificacion.htm), con objeto de evaluar los planes nacionales. Los ejercicios de evaluación con delegaciones multidisciplinarias de los diferentes países permiten realizar una amplia autoevaluación de los planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza e intercambiar ideas y estrategias. Según lo aprendido de experiencias pasadas, es perentorio tratar problemas relacionados con la cadena de mando y la coordinación que puedan surgir durante una pandemia o durante el período de alerta. Los países de las Américas también han efectuado ejercicios de simulación a partir de los cuales se desarrollarán planes de acción destinados a cubrir las brechas identificadas durante las autoevaluaciones y las simulaciones. Luego será necesaria la colaboración de múltiples sectores para el perfeccionamiento de esos planes.

La OPS respalda también a los Estados Miembros en la puesta en marcha de los planes nacionales de preparación para la influenza a nivel local, para asegurar una respuesta efectiva contra la pandemia. Con esta idea, se están llevando a cabo intervenciones piloto en países seleccionados como una forma de armonizar la implementación local de los planes nacionales y asegurar así que las comunidades más vulnerables a una posible pandemia estén preparadas para resistirla.

Referencias

1. Potter CW. Chronicles of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Malden, MA: Blackwell Publishing, 1998: 3–18.
2. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B, Osterhaus AD. Characterization of a novel in-

fluenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79(5):2814–2822.
3. de Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD, Webster RG, Lim WL. A pandemic warning? *Nature* 1997;389(6651):554.
4. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998 Feb 14;351 (9101):472–477. Erratum in: *Lancet* 1998;351(9111):1292.
5. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279(5349):393–396.
6. Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, Subbarao K, Guan Y, Krauss S, Shortridge K, Webster R, Cox N, Hay A. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(17):9654–9658.
7. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354(9182):916–917.
8. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(5):1356–1361.
9. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenbergen J, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands *Lancet* 2004;363(9409): 587–593.
10. Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 2005;5(3):184–188.
11. Hirst M, Astell CR, Griffith M, Coughlin SM, Moksa M, Zeng T, et al. Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2192–2195.
12. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH, Farrar J. *N Engl J Med* 2005;352(7): 686–691.
13. Maines TR, Lu XH, Erb SM, Edwards L, Guarner J, Greer PW, Nguyen DC, Szretter KJ, Chen LM, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Waicharoen S, Nguyen DT, Nguyen T, Nguyen HH, Kim JH, Hoang LT, Kang C, Phuong LS, Lim W, Zaki S, Donis RO, Cox NJ, Katz JM, Tumpey TM. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol* 2005;79(18):11788–11800.
14. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theambooniers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsan R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;10(12): 2189–2191.

15. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S, Nanthapornphiphat K, Ratanamungklanon S, Tunak E, Songserm T, Vivatthanavanich V, Lekdumrongsak T, Kesdangsakonwut S, Tunhikorn S, Poovorawan Y. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):699–701. Erratum in: *Emerg Infect Dis* 2005;11(6):976.
16. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306(5694):241. Epub 2004 Sep 2.
17. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A Virus (H5N1) Infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006;168(1):176–183.
18. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997;275 (5307):1793–1796.
19. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310(5745):77–80.
20. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353(25):2667–2672.
21. Belshe RB. Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the US. *Virus Res* 2004;103(1–2):177–185.
22. Brands R, Visser J, Medema J, Palache AM, van Scharrenburg GJ. Influvac: a safe Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cell culture-based influenza vaccine. *Dev Biol Stand* 1999;98:93–100; discussion 111.
23. Oxford JS, Manuguerra C, Kistner O, Linde A, Kunze M, Lange W, et al. A new European perspective of influenza pandemic planning with a particular focus on the role of mammalian cell culture vaccines. *Vaccine* 2005;23(46–47): 5440–5449.
24. Nicolson C, Major D, Wood JM, Robertson JS. Generation of influenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine* 2005;23(22):2943–2952.
25. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA, McClain-Moss LR, Peiris JS, Rehg JE, Tuomanen EI, Webster RG. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004;363(9415):1099–1103.
26. Munster VJ, Wallensten A, Baas C, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Olsen B, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, northern Europe. *Emerg Infect Dis* 2005;11(10):1545–1551.
27. de Wit E, Munster VJ, Spronken MI, Bestebroer TM, Baas C, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Protection of mice against lethal infection with highly pathogenic H7N7 influenza A virus by using a recombinant low-pathogenicity vaccine strain. *J Virol* 2005;79(19):12401–12407.
28. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 2004;305(5682):371–376. Epub 2004 Jun 24.

29. Fiers W, De Filette M, Birkett A, Neirynck S, Min Jou W. A "universal" human influenza A vaccine. *Virus Res* 2004;103(1–2):173–176. Review.
30. Jegerlehner A, Schmitz N, Storni T, Bachmann MF. Influenza A vaccine based on the extracellular domain of M2: weak protection mediated via antibody-dependent NK cell activity. *J Immunol* 2004;172(9):5598–5605.
31. Heinen PP, Rijsewijk FA, de Boer-Luijtze EA, Bianchi AT. Vaccination of pigs with a DNA construct expressing an influenza virus M2-nucleoprotein fusion protein exacerbates disease after challenge with influenza A virus. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 8):1851–1859.
32. Rimmelzwaan GF, Claas EC, van Amerongen G, de Jong JC, Osterhaus AD. ISCOM vaccine induced protection against a lethal challenge with a human H5N1 influenza virus. *Vaccine* 1999;17(11–12):1355–1358.
33. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, Katz JM. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005;191(8):1210–1215. Epub 2005 Mar 14.
34. Fedson DS. Vaccination for pandemic influenza: a six point agenda for inter-pandemic years. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 suppl):S74–S77.
35. Tam T, Sciberras J, Mullington B, King A. Fortune favours the prepared mind: a national perspective on pandemic preparedness. *Can J Public Health* 2005 Nov-Dec;96(6):406–408.
36. Fouchier R, Kuiken T, Rimmelzwaan G, Osterhaus A. Global task force for influenza. *Nature* 2005;435(7041):419–420.
37. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY, SARS Study Group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1319–1325.
38. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967–1976. Epub 2003 Apr 10.
39. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ, SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953–1966. Epub 2003 Apr 10.
40. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, Peiris M, Lim W, Stohr K, Osterhaus AD. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;423(6937):240.
41. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsirithaworn S, Burke DS. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437(7056):209–214. Epub 2005 Aug 3.
42. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309(5737):1083–1087. Epub 2005 Aug 3.