



## Comité Editorial

Doctor  
Carlos Enrique Martínez  
Subgerente  
Subgerencia de Prestaciones  
en Salud

Doctor Juan Roberto Morales  
Castillo  
Jefe de Departamento de  
Servicios Médicos Centrales

Doctora Carolina Antonia  
Magaña  
Jefe de Departamento de  
Medicina Preventiva

Doctor Luis Miguel Tórtola  
Palacios Jefe de  
Departamento Médico de  
Servicios Técnicos.

Dr. Msc. José F. Ortiz Alvarado  
Asistente De Dirección  
Epidemiólogo



Para mayor información  
dirigirse a:  
Subgerencia de Prestaciones  
en Salud  
Teléfono 24121224 Ext. 1611,  
1603.

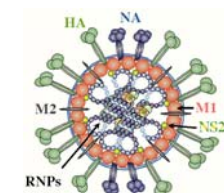
Fax: 24121443  
[carlos.martinez@igssgt.org](mailto:carlos.martinez@igssgt.org)

Departamento Médico de  
Servicios Centrales  
Teléfono: 24121224, Ext 1617 y  
1636  
[jmorales@igssgt.org](mailto:jmorales@igssgt.org)

Departamento de Medicina  
Preventiva Departamento de  
Medicina Preventiva  
Teléfono y Fax: 24121224,  
Ext. 1629, 1628, 1631

Departamento Médico de  
Servicios Técnicos  
Teléfono 24121224, Ext. 1619 y  
1620  
Fax: 24121448  
[cmagana@igssgt.org](mailto:cmagana@igssgt.org)

## ASPECTOS HISTORICOS



La historia de las pandemias previas y las amenazas de pandemia muestra que los nuevos subtipos de virus influenza A no aparecen a intervalos definidos (como se creía) y que no todos los episodios de infecciones humanas con un nuevo subtipo de virus influenza A pueden conducir a una pandemia.

Cuando los verdaderos virus pandémicos aparecen, puede haber varias ondas de brotes con un intervalo de 6 a 9 meses entre ellas antes que el impacto total del nuevo virus sea experimentado. Esto sugiere que los programas de prevención que involucran vacunas o drogas antivirales pueden ser implementados más extensamente para las segundas ondas que para las primeras. Sin embargo, la planificación para la pandemia debe tener en cuenta la posibilidad de una diseminación muy rápida de un verdadero virus pandémico a partir de su foco inicial de actividad, debido al aumento de los viajes internacionales.

Las pandemias han afectado diferentes segmentos de población con diferentes niveles de impacto. La pandemia más benigna fue cuando los virus tipo A (H1N1) de 1950 reaparecieron por razones desconocidas en 1977, y afectaron principalmente a bebés y niños.

La mortalidad no aumentó. En 1918, cuando la mortalidad fue estimada en >20 millones en el mundo, los adultos (de 20 a 50 años) fueron afectados muy seriamente. Las pandemias de 1957 y 1968 afectaron a todas las edades, con los mayores excesos de tasas de mortalidad en la población >65 años y en personas de otros grupos de edad que tenían condiciones médicas de base.

La enfermedad tipo influenza fue bien descrita por Hipócrates en 412 a.C. y los brotes de tipo influenza desde 1173 de nuestra era fueron claramente tabulados por Hirsch (Hirsch, 1883). La primera pandemia bien descrita de enfermedad



# Boletín Informativo No. 1

---

tipo influenza ocurrió en 1580 y desde este período, 31 posibles pandemias de influenza han sido documentadas (Noble,1982). En 1918-20, ocurrió una pandemia renombrada por su severidad y que se la considera responsable por 20 a 40 millones de muertes en el mundo (Ghendon, 1994;Marwick,1996).

La tasa de ataque clínica total fue tanto como 40% y fueron comunes formas severas de neumonía. Parecería muy probable que, basado en observaciones de pandemias subsecuentes, la tasa de infección real fue incluso más alta. Fue particularmente notorio que la tasa de ataque y la mortalidad fueron generalmente más altas en los adultos de 20 a 50 años (de Gooier,1978). En aquel momento no existían los métodos de laboratorio para identificar el agente causal.

Datos convincentes, obtenidos más tarde, mostraron sin embargo que la pandemia fue causada por un virus influenza tipo A(H1N1) cercanamente relacionado a virus que aún pueden ser encontrados en cerdos en algunos países (Taubenberger,1997).

Desde entonces, ocurrieron tres pandemias más: la “gripe asiática” debida al virus tipo A(H2N2) que comenzó en 1957; la “gripe de Hong Kong” debida al tipo A(H3N2) que comenzó en 1968 y la “gripe rusa” debida al tipo A(H1N1)que comenzó en 1977.

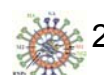
Durante las pandemias “asiática” y “de Hong Kong” todos los grupos de edad fueron susceptibles. Las tasas de mortalidad aumentaron

particularmente para aquéllos >65 años. Se observó también exceso de mortalidad para aquéllos que tenían factores de riesgo médico de base como enfermedad cardiopulmonar. Sin embargo, los adultos jóvenes sanos fueron mucho menos severamente afectados que en 1918. También en 1957, el virus H2N2 reemplazó completamente al virus H1N1 previo y, en 1968, el H3N2 lo reemplazó a su turno.

La pandemia de 1977 fue bastante diferente de las previas. Por razones desconocidas el virus causal pareció representar la reaparición de una forma del virus H1N1 visto por última vez durante epidemias alrededor de 1950. Consecuentemente, aquéllos que habían nacido antes de alrededor de 1957 en la era de circulación de los virus del tipo A(H1N1) estaban protegidos contra la infección o la enfermedad severa por el virus H1N1 que reapareció en 1977/78.

Por lo tanto, casi todos los informes de 1977/78 indican que los adultos fueron mínimamente afectados mientras que brotes de enfermedad típica de influenza con altas tasas de ataque ocurrieron en niños de edad escolar y jóvenes. Este perfil cambió a todos los grupos de edad en los años subsiguientes. Además, diferentemente a lo ocurrido en 1957 y 1968, el nuevo subtipo no reemplazó al circulante previamente.

Entonces, los virus de tipo A(H1N1) que evolucionaron a partir de la cepa de 1977 han hasta ahora circulado por más de 20 años con los virus tipo A(H3N2) derivados de la cepa pandémica original de 1968 que aún causa epidemias.



# Boletín Informativo No. 1

---

La planificación para la pandemia debe tomar en cuenta no solamente la historia a aprender a partir de las verdaderas pandemias pero también los eventos siguientes a la aparición de nuevas cepas que NO causaron pandemias.

Los ejemplos más importantes de esto han sido los de febrero de 1976 en Estados Unidos y mayo-diciembre de 1997 en Hong Kong RAS. En el primer caso, un virus tipo A(H1N1) relacionado con influenza porcina fue aislado de un recluta del Ejército quien luego murió.

El virus tuvo una propagación local limitada entre los reclutas del mismo campamento. Estos eventos pusieron en movimiento una campaña preventiva para producir y vacunar tantos como fuera posible de la población de EEUU antes de la próxima estación de influenza de invierno.

En efecto, cerca de 40 millones de personas fueron vacunadas hacia fines de 1976. Sin embargo, el programa fue detenido porque era evidente que el virus no se propagaba y también hubo datos acerca de raras pero serias complicaciones de la vacuna (Dowdle, 1997; Stuart-Harris, 1985). Otras dos nuevas cepas no pandémicas fueron identificadas en 1986 (de Jong, 1988) y en 1988 (Wells, 1991).

La más reciente “falsa alarma” en Hong Kong RAE comenzó con una única esporádica (pero fatal) infección de un niño en mayo de 1997. Un virus de influenza A fue aislado pero no pudo ser subtipificado localmente. Algún tiempo después se determinó que el

virus estaba estrechamente relacionado con un influenza tipo A de origen aviar, de subtipo H5N1.

Ninguna infección humana previa con este virus había sido probada. Comenzando alrededor de noviembre, fue detectada en Hong Kong RAE una serie posterior de 17 casos de infecciones con virus estrechamente relacionados. Muchos casos fueron severos, particularmente en adultos, de los cuales 5 sujetos adicionales murieron.

La ocurrencia simultánea de brotes de virus H5N1 en pollos criados o importados a Hong Kong RAE para alimentación sugirió que estas aves eran la fuente de infección humana. Intensas investigaciones de contactos no pudieron proporcionar mejores hipótesis, ya que la mayoría de las infecciones no parecían transmitirse bien persona a persona y no hubo casos posteriores en humanos a partir de la matanza masiva de pollos en Hong Kong RAE por parte de las autoridades veterinarias.

Dos virus de influenza A (H9N2) fueron identificados en abril de 1999 en dos niños hospitalizados, de 1 y 4 años, en Hong Kong RAS. El análisis de muestras clínicas mostró que los dos virus eran similares a influenza A/QUAIL/HONG KONG/G1/97; los genes internos eran también similares a los genes internos de los aislamientos de 1997 de virus H5N1 humanos y de pollos. Ambos casos mostraron síntomas leves y se recuperaron. Ambos eran niños pequeños.

Estas tres experiencias han



# Boletín Informativo No. 1

---

cambiado las ideas acerca del origen de las pandemias. Primero, ahora está claro que no hay un tiempo predecible o “ciclo” después del cual la pandemia pueda producirse.

Previamente, basado sobre el conocimiento incompleto de la naturaleza de las cepas de virus que causaron las graves epidemias de 1946/47 había casi un “dogma” que las pandemias ocurrían a intervalos de aproximadamente 11 años. Como se discutió antes, sin embargo, los virus tipo A H3N2) están circulando por más de 30 años desde la pandemia de 1968.

Segundo, la ocurrencia de casos humanos de infección con un virus de subtipo nuevo NO condujo a una expansión pandémica por lo menos en dos ocasiones. Por lo tanto, debe reconocerse que otras propiedades virales además del subtipo antigénico son importantes para determinar la habilidad del virus para propagarse.

La impredecibilidad de influenza y las serias consecuencias que pueden ocurrir cuando surge una cepa pandémica proveen una amplia justificación para la vigilancia constante y la buena planificación para mejorar la preparación ante la aparición de otra verdadera pandemia.

El tiempo transcurrido desde el primer reconocimiento de un nuevo subtipo y el comienzo de una pandemia arrolladora puede ser demasiado corto para preparar una vacuna y usarla.

Por eso, todo el tiempo ganado por la planificación previa

será de valor en el manejo de la amenaza. Pueden ocurrir pausas en la propagación del virus que proveerán tiempo para la implementación progresiva de las actividades de prevención según proceda la pandemia.

Por ejemplo, en 1918, ocurrieron dos intervalos de 3 meses entre cada una de las tres ondas pandémicas en Bélgica (Collard, 1974); en forma similar, durante la pandemia de 1968 en Gran Bretaña, el virus epidémico inicialmente fue observado en una familia y una escuela durante agosto-septiembre de 1968, pero la tasa de ataque aumentó gradualmente en enero y marzo de 1969 y una aguda segunda onda ocurrió varios meses después con el pico de mortalidad en diciembre de 1969 (Stuart-Harris, 1970).

Así, pasaron 18 meses entre el aislamiento del virus en Hong Kong RAS y los brotes agresivos en Europa Sin embargo, los intereses actuales acerca de una futura pandemia incluyen el hecho del advenimiento de los viajes aéreos que pueden acelerar la propagación de nuevas cepas epidémicas. Por ejemplo, se sugiere que la propagación del virus Hong Kong en 1968 fue más rápida que la propagación del virus en 1918 (Hannoun, 1995).

Además, en 1977, el virus tipo A (H1N1) visto en brotes a comienzo del invierno en China y áreas de Rusia correspondientes a Siberia, alcanzó el resto del Hemisferio Norte durante el mismo invierno y causó epidemias en el Hemisferio Sur inmediatamente después.



## ORIGEN DE LAS PANDEMIAS

Hay tres teorías para explicar la emergencia de virus pandémicos: la reasociación genética entre virus humanos y animales, la transferencia directa de virus entre animales y humanos y la re-emergencia de virus de reservorios no sospechados.

La reasociación genética es una explicación probable, por ejemplo, de cómo los virus tipo A (H3N2) surgieron en 1968 habiendo adquirido un nuevo gen de hemaglutinina comparado con sus predecesores, los virus de influenza asiática H2N2. La reasociación pudo posiblemente ocurrir por una infección mixta en cerdo, el cual es susceptible a los virus de origen humano y aviar. Prácticas de agricultura y circunstancias ecológicas en China y otros lugares comparables pueden proveer oportunidades ideales para que estas co-infecciones ocurran.

La segunda teoría es la más probable explicación para el virus pandémico de 1918. La tercera teoría ha sido avanzada para explicar la reaparición de virus H1N1 en 1977 parecidos a los virus de 1950, aunque actualmente no se entiende dónde y cómo un virus de influenza puede permanecer no reconocido durante años.

El agente causal de influenza se conoció desde 1933, y los virus de influenza se clasifican actualmente en dos tipos principales, A y B. Aunque los tipos de influenza A y B ocasionan epidemias regularmente, solamente el virus de influenza A mostró

habilidad para causar pandemias. Durante los períodos no pandémicos, los virus de influenza A y B evolucionan acumulando mutaciones en las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

Estos cambios se llaman “**deriva antigénica**” y una nueva cepa epidémica típicamente difiere por un pequeño número de aminoácidos en la proteína HA (Schild, 1996). Los virus pandémicos aparecen por “**cambio antigénico**” el cual se caracteriza por un cambio dramático en el subtipo de HA con o sin cambio en la NA.

### Hay tres teorías para la emergencia de virus pandémicos:

- Reasociación genética** que ocurre en humanos o entre virus humanos y animales
- Transferencia directa** de virus entre animales y humanos
- Re-emergencia** de virus de reservorios no conocidos o insospechados

La primer teoría se basa en el hecho de que ambas cepas pandémicas, la A (H2N2) de 1957 y la A(H3N2) de 1968 contenían genes derivados de virus influenza aviares y humanos (Webster, 1992). Ciertamente, la principal diferencia entre estos dos virus es la sustitución del gen que codifica para la hemaglutinina en 1968, cambiando H2 por H3. Debido a la naturaleza segmentada del genoma viral de influenza, la reasociación genética ocurre fácilmente durante las infecciones mixtas.

Se piensa que la reasociación entre virus humanos y

# Boletín Informativo No. 1

---

aviaries puede tener lugar en cerdos, los cuales son susceptibles a las infecciones con algunos virus de influenza de origen humano y aviar (Scholtissek, 1987).

Los registros históricos sugieren que las cepas pandémicas aparecieron por primera vez en China en las pandemias de 1957, 1968 y 1977. China tiene una gran población y muchas comunidades practican la cría de cerdos y patos.

También, hay una amplia variación climática entre el norte y el sur de China, así que las infecciones humanas por influenza ocurren normalmente cada mes del año en algún lugar de este único país.

Esta combinación de factores puede ser la llave del origen de las pandemias de influenza. Por lo tanto, es posible que las prácticas de agricultura y las circunstancias ecológicas en esta área provean oportunidades continuas para que ocurra la coinfección de animales con virus influenza humanos, aviaries y porcinos.

Dichas coinfecciones facilitarían la aparición de reasortantes a partir de las cuales aquéllas con propiedades epidémicas puedan entonces ser seleccionadas a través de una serie de transmisiones entre animales o humanos en un extenso período de tiempo. Sin embargo, existen otros lugares además de China donde el estrecho contacto entre especies, incluyendo humanos, posibilita la reasociación de virus influenza que puedan infectar humanos como fue sugerido por el aislamiento de virus reasortantes humanoaviar A(H3N2)

en niños en los Países Bajos (Claas,1994).

La segunda teoría está avalada por evidencias genéticas de que los ácidos nucleicos encontrados en los tejidos preservados de las víctimas de la pandemia de 1918 están cercanamente relacionados con virus porcinos H1N1 previos (Taubenberger,1997). A su vez, los virus influenza porcinos aparecen bastante cercanamente relacionados a los virus influenza aviaries (Webster, 1992). Si esto fue así, entonces la combinación de evidencias nuevamente sugeriría la importancia de las especies aviaries como reservorios de genes de los virus influenza capaces de contribuir a las cepas pandémicas humanas. La posibilidad de una transferencia directa de los virus aviaries a humanos, sin reasociación, fue confirmada cuando virus A(H5N1) de influenza aviar patogénicos causaron un limitado número de infecciones, pero algunas con severa enfermedad y muerte, en residentes de Hong Kong RAE en 1997 (WHO,1998).

Otros ejemplos de transmisión directa aparente de virus influenza de aves a humanos son los aislamientos de virus influenza aviar A (H7N7) en Inglaterra (Kurtz,1996) e influenza A(H9N2) en 2 casos en Hong Kong RAE (1999). No se encontró transmisión persona a persona.

Superpuesta a ambas teorías existe la posibilidad que solamente ciertos subtipos de HA (p.ej. H1, H2, H3) tengan potencial epidémico en humanos y que éstos van a reciclarse en humanos de alguna

# Boletín Informativo No. 1

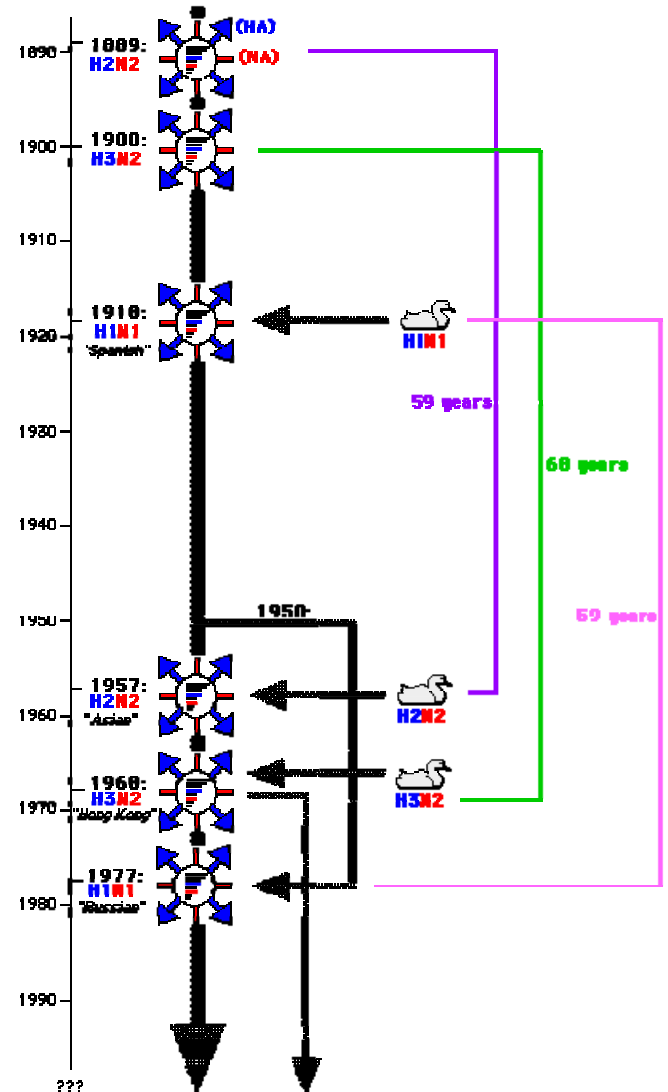
manera. Esta teoría está basada en estudios de anticuerpos en sueros de personas que vivieron en períodos pandémicos previos.

Estos datos serológicos sugieren que el virus pandémico de 1889 tenía una hemaglutinina H2 relacionada a la que se encontró en el virus pandémico de 1957 y que el virus pandémico de alrededor de 1900 tenía una hemaglutinina H3 relacionada a la encontrada en el virus pandémico de 1968.

En forma similar, el virus tipo A (H1N1), que reapareció en 1977, tenía ambos genes hemaglutinina y neuraminidasa (así como todos los otros genes) esencialmente iguales a los que se encontraron en un virus H1N1 de 1950. Si esta teoría de la limitación a algunos subtipos de la capacidad de infectar y transmitirse a humanos fuera verdadera, aún no se sabe si estos subtipos pueden ser mantenidos por 20-80 años entre pandemias bajo la forma de virus influenza animal o de alguna otra manera.

Es ciertamente difícil explicar la estrecha total similitud entre los virus tipo A (H1N1) de 1950 y 1977 sin invocar "letargo", el cual de ahora en más, debería ser considerado, en teoría, como un tercer posible mecanismo para la emergencia de virus influenza pandémicos, a pesar de la falta de conocimientos acerca de cómo el virus influenza puede permanecer escondido por muchos años. Para una mejor ilustración ver Figura No. 1.

**Figura No. 1**  
**Evolución Histórica de la Influenza**



The 1918 "Spanish flu" pandemic killed between 20-40 million people. In recent years, [Jeffery Taubenberger](#) & colleagues have tried to find out why this virus was so pathogenic. Unfortunately, sequencing and reverse genetic studies have shown that neither the HA nor the NS1 proteins appear to be responsible, so the reason currently remains a mystery.