

# **PLAN DE PREPARACIÓN PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA**

## ***El Rol de la Organización Mundial de la Salud y Guías para la Planificación Nacional y Regional***

**Ginebra, Suiza  
Abril 1999**

This Spanish translation of the Influenza Pandemic Preparedness Plan, The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning, Geneva, Switzerland, WHO/CDS/CSR/EDC/99.1 was done and submitted to WHO by Dr Vilma L. Savy of the National Influenza Centre in Buenos Aires, Argentina on her own volition.

The World Health Organization does not warrant that the information contained in this publication is complete and correct and shall not be liable for any damages incurred as a result of its use.

The named author alone is responsible for the views expressed in this publication.

## **Tabla de Contenidos**

### **1 Resumen ejecutivo**

### **2 Introducción**

### **3 El rol de la Organización Mundial de la Salud**

3.1 Valoración del nivel de alerta para nuevos virus de influenza durante períodos interpandémicos.

3.2 Fase 0: Actividades interpandémicas

3.2.1 Fase 0, Nivel de Preparativos 1, nueva cepa de influenza en un caso humano.

3.2.2 Fase 0, Nivel de Preparativos 2, infección humana confirmada

3.2.3 Fase 0, Nivel de Preparativos 3, transmisión humana confirmada

3.3 Fase 1: Confirmación del inicio de la pandemia

3.4 Fase 2: Epidemias regionales y multi-regionales

3.5 Fase 3: Fin de la onda pandémica primaria

3.6 Fase 4: Ondas pandémicas secundarias o tardías

3.7 Fase 5: Fin de la pandemia (retroceso a Fase 0)

3.8 Acciones de la OMS en la fase postpandémica

### **4 El rol de las autoridades nacionales de salud y de los comités de planificación de la pandemia (CNPP)**

4.1 Composición de los CNPP

4.2 Establecer un procedimiento de gestión efectivo

4.3 Decidir una estrategia de vacunación

4.4 Planificar una estrategia de control global

4.5 Fortalecer los sistemas de vigilancia

4.6 Obtener consenso científico y médico

4.7 Asegurar los suministros farmacéuticos y la logística

4.8 Establecer un marco de acción legal-político-económico

4.9 Comunicaciones

### **5 Temas para los que será necesario decidir políticas nacionales**

5.1 Temas de la gestión

5.2 Temas de la vigilancia

5.3 Temas científicos y médicos

5.4 Abastecimiento farmacéutico y temas logísticos

5.5 Temas legales, políticos y económicos

5.6 Temas relacionados con las comunicaciones

**6 Conclusiones**

**7 Anexo A:** Influenza y sus complicaciones

**8 Anexo B:** Antecedentes históricos

**9 Anexo C:** Origen de las pandemias

**10 Anexo D:** Vacuna de influenza

**11 Anexo E:** Drogas anti-virales

**12 Anexo F:** Lista de direcciones: OMS, Centros Colaboradores de la OMS, centros nacionales de influenza, productores de vacunas de influenza

**13 Anexo G:** Plan nacional de la pandemia

## **1 Resumen ejecutivo**

Este documento ha sido preparado para asistir a los líderes en salud pública y en medicina para dar una mejor respuesta ante una futura amenaza de una pandemia de influenza. Traza los roles separados pero complementarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las autoridades nacionales cuando una pandemia de influenza parezca posible o realmente ocurra. Se dan descripciones específicas de las acciones a ser tomadas por la OMS al evaluar el riesgo surgido de la información de nuevos subtipos de influenza antes de una propagación epidémica. La responsabilidad del manejo del riesgo de una pandemia de influenza, si esta

ocurriera, es primariamente de las autoridades nacionales. La OMS recomienda enfáticamente que todos los países establezcan **Comités Nacionales de Planificación de la Pandemia (CNPP)**, responsables de desarrollar estrategias apropiadas para sus países antes de la próxima pandemia.

Reconociendo la individualidad de los países así como la impredecibilidad de influenza, este documento enfatiza los procesos y temas apropiados para la OMS y los CNPPs, pero no provee un “plan modelo”. Además, es de prever que los CNPPs se enfrentarán con nuevos temas que propiciarán un diálogo internacional adicional. Por ejemplo, es necesario reconsiderar cómo será compartida la escasa oferta de vacunas y cuál será el beneficio de cancelar las reuniones públicas para disminuir la propagación de un virus pandémico en poblaciones no vacunadas.

Es imposible anticipar cuando puede ocurrir una pandemia. Si un virus de influenza pandémico con un comportamiento similar al de 1918 apareciera, aunque tuviéramos en cuenta los avances actuales en medicina, deberíamos esperar un enorme costo en enfermedad y muertes. El transporte aéreo puede acelerar la propagación de un nuevo virus y disminuir el tiempo disponible para preparar las intervenciones. Los sistemas de atención de la salud pueden ser rápidamente saturados, las economías excedidas y el orden social roto. Aunque se considera imposible detener la propagación de un virus pandémico, debería ser posible minimizar las consecuencias estando preparado para el desafío con anterioridad.

Aún en ausencia de una pandemia, como se vio en EEUU en 1976 y en Hong Kong RAE (Región Administrativa Especial de China) a fines de 1997, puede haber un rápido crecimiento del temor en la población aunque sea ante la *posibilidad* de una pandemia cuando ocurren unos pocos casos de infecciones en humanos por un nuevo subtipo de virus. Estos temores acerca de la existencia de una nueva forma peligrosa de virus influenza crean mayores desafíos para las autoridades de salud y los líderes nacionales, inclusive aunque la propagación epidémica de un nuevo virus no sea confirmada. Para hacer frente a las “falsas alarmas” que resultan de la vigilancia intensificada se definieron una serie de “**Niveles de Preparación**” que pueden ser aplicados antes de que el comienzo de la pandemia sea declarado. Esto ayudaría a la OMS a informar las infecciones de humanos con un nuevo virus y a iniciar respuestas precautorias sin crear un pánico innecesario. Esta necesidad es particularmente importante en tiempos en que la información es tan rápidamente compartida por medios electrónicos. Deben continuar haciéndose todos los esfuerzos posibles para expandir la capacidad de uso de las comunicaciones electrónicas de los que conducen la vigilancia o evalúan y gestionan la respuesta ante los nuevos virus de influenza y para la diseminación ordenada de los informes de situación.

## 2 Introducción

Durante los períodos interpandémicos, los virus influenza que circulan están relacionados con los de la epidemia precedente. Los virus se propagan en individuos que poseen niveles variables de inmunidad a partir de infecciones adquiridas tempranamente en la vida. Dicha circulación, durante un período de usualmente 2-3 años, promueve la selección de nuevas cepas que han cambiado lo suficiente para causar nuevamente una epidemia en la población general; este proceso se denomina “**deriva antigénica**”. Las “variantes” pueden tener diferentes impactos en diferentes comunidades, regiones, países o continentes en un año determinado, aunque a lo largo de varios años su impacto global es a menudo similar. Las epidemias típicas de influenza causan aumento en la incidencia de neumonías y enfermedades respiratorias bajas como evidencian los registros de exceso de hospitalizaciones o mortalidad. Los ancianos o aquellos con enfermedades crónicas de base están más expuestos a experimentar complicaciones aunque los niños pequeños también pueden sufrir una enfermedad severa. La morbilidad causada por los virus de influenza se describe en el **Anexo A**.

A intervalos impredecibles, nuevos virus influenza emergen con un antígeno de superficie (la hemaglutinina) correspondiente a un sub-tipo totalmente diferente del de las cepas que circularon el año precedente. Este fenómeno es llamado “**cambio antigénico**”. Si estos virus poseen el potencial de transmitirse fácilmente de persona a persona, se puede producir una amplia propagación y una epidemia severa, usualmente con una extensión similar en cada país en un lapso que va de unos meses a un año resultando en una pandemia. En el **Anexo B** se provee más información sobre estos temas y en el **Anexo C** se discuten hipótesis acerca del origen de un virus pandémico.

En resumen, cada pandemia pasada resultó de:

- La emergencia de un virus de influenza A con un sub-tipo de hemaglutinina diferente al de las cepas circulantes en humanos durante muchos años precedentes y
- Una alta proporción de individuos susceptibles en la comunidad, es decir que carecían o tenían bajos títulos de anticuerpos para la hemaglutinina del nuevo virus detectado en grandes segmentos de la población y
- Con alta transmisibilidad persona a persona del nuevo virus acompañada por enfermedad en humanos.

Las pandemias de este siglo fueron en 1918,1957,1968 y, en menor extensión, en 1977 (Tabla 3, **Anexo B**). La pandemia de 1918/19 fue la más severa; se estiman 20 millones de muertos en todo el mundo.

Además, hubo “falsas alarmas” (Tabla 3, **Anexo B**). Por ejemplo, en EEUU en 1976, un brote localizado con un caso índice fatal ocurrió entre reclutas militares. Esta muerte fue debida a un virus influenza similar al encontrado en cerdos en EEUU. Dichos virus están

relacionados con los que causaron la pandemia de 1918. La respuesta en los EEUU incluyó la producción de vacuna en gran escala mediante contratos del gobierno y una campaña de vacunación masiva. Sin embargo, el virus no se propagó fuera del campo de entrenamiento. En varias ocasiones más se detectaron casos esporádicos de infección en humanos por virus influenza porcinos en los EEUU ( p.ej., en Wisconsin en 1988). Otros ejemplos descriptos en la parte inferior de la Tabla 1 probablemente reflejan el pico del iceberg. La advertencia temprana ante los casos inusuales o inesperados dependerá de un sistema de vigilancia de influenza humana y animal que funcione apropiadamente.

Nuevamente en 1997 hubo posibilidades de una potencial pandemia cuando se detectaron casos humanos de infección por un virus del sub-tipo H5N1 en Hong Kong RAE. Los virus H5N1 encontrados en humanos estaban relacionados con virus aislados de pollos enfermos en Hong Kong RAE. Sin embargo, investigaciones exhaustivas no pudieron confirmar la transmisión eficiente del virus persona a persona, y las infecciones humanas pararon cuando las autoridades de salud pública y los veterinarios organizaron la destrucción masiva de pollos de los mercados y las granjas de reproducción.

La preparación de reasortantes de alto crecimiento para la producción de una vacuna para la cepa H5N1 demostró ser dificultosa y lenta debido a los problemas técnicos encontrados durante los procesos de selección (p.ej., toxicidad para los huevos embrionados de gallina). Transcurrieron más de 12 meses entre la aparición del caso índice en mayo de 1997 hasta que estos reactivos estuvieron disponibles para la producción de una vacuna experimental. Esto es para recordarnos que la producción rápida de una vacuna efectiva adecuada contra una cepa de influenza pandémica no es sencilla y que es necesario pensar con anterioridad en medidas de control alternativas.

Estas diferentes historias muestran la necesidad de tener **planes de contingencia flexibles** capaces de responder eficientemente a la amenaza de pandemia. El propósito de este documento es proveer información y una estructura para ayudar a la OMS y a sus Estados Miembro a estar preparados para cumplir con sus roles y responsabilidades con respecto a esto.

### **3 El rol de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Además del rol relacionado con la recolección y el análisis de datos de eventos de virus influenza en todo el mundo, la OMS provee continuamente información a las autoridades de salud, a los medios y al público en general acerca de las recomendaciones actuales de la vacuna de influenza, así como de los antivirales disponibles a través de uno o más de los siguientes métodos:

- Manteniendo informes resumidos actualizados en el sitio de Internet de la OMS (Flunet),

- Informando en el **Weekly Epidemiological Record** (Informe Epidemiológico semanal),
- Informando a las autoridades nacionales de salud, a los centros nacionales de influenza y a otros participantes en el programa de influenza acerca de la situación global de influenza,
- Desarrollando propuestas para ayudar a los que realizan las guías de políticas nacionales o que implementan políticas nacionales, y
- Difundiendo comunicaciones impresas

### 3.1 Evaluar el nivel de alerta para virus influenza nuevos durante períodos inter-pandémicos

Un nuevo virus pandémico puede ser detectado a partir de brotes significativos que se propagan rápidamente, como por ejemplo en 1957 y 1968. Sin embargo, es importante para una planificación efectiva, tener un proceso que defina las respuestas a las posibilidades alternativas como el reconocimiento de un nuevo virus que *no* se propaga *ni* causa pandemia o la detección temprana de una propagación de bajo nivel de un verdadero virus pandémico.

La definición de **Niveles de Preparación** descrita aquí provee una base para que la OMS determine su respuesta a dichas situaciones según como sean evaluadas.

Los **Niveles de Preparación 1, 2 y 3** corresponden a eventos que estarían ocurriendo en un período inter-pandémico (los cuales también podrían clasificarse como correspondiendo a **Fase Pandémica 0**). Según esto, la OMS mantendrá un Cuerpo de Tareas Pandémico durante los períodos inter-pandémicos, para iniciar medidas apropiadas cuando se informe de un posible virus pandémico y definir el nivel de preparación correspondiente (*ver más abajo y la Tabla 1*).

El reconocimiento de un nuevo virus que se propaga en humanos conducirá a la declaración por parte de la OMS, con la ayuda del cuerpo de tareas y luego de una consulta internacional, de la existencia de una nueva pandemia de influenza.

### 3.2 Fase 0: Actividades inter-pandémicas

Durante esta fase, no ha sido informado ningún nuevo tipo de virus. Como se mencionó anteriormente, el período inter-pandémico durante el cual pueden surgir nuevos sub-tipos de hemaglutininas de virus influenza A con potencial pandémico, es considerado como **Fase Pandémica 0**. Basada sobre los informes acerca de los nuevos virus sometidos a la OMS y revisados por el Cuerpo de Tareas Pandémico y otros expertos, la OMS informará sobre las fases subsiguientes a medida que ocurran.

Durante el período inter-pandémico, la OMS coordina un programa de vigilancia internacional de influenza en humanos, con la asistencia de cuatro **Centros Colaboradores de la OMS** (CCs). Los Centros están ubicados en Atlanta, EEUU; Londres, Reino Unido;

Melbourne, Australia y Tokio, Japón. Estos Centros mantienen repositorios de diferentes cepas virales, desarrollan reactivos y tecnologías para la comparación de cepas y capacitan personal de los laboratorios nacionales. Además, los Centros tienen instalaciones de bio-contención que les posibilitan la realización de estudios con posibles virus pandémicos bajo condiciones que no implican riesgos en la seguridad o comprometan su análisis.

Los **Laboratorios Nacionales de Influenza** designados por la OMS son las “líneas de frente” de las actividades de vigilancia. Existen en muchos países y están equipados para realizar aislamiento viral en huevos o cultivos de tejidos y para identificar los aislamientos virales por pruebas de inhibición de hemaglutinación. Muchos también pueden realizar diagnóstico rápido de laboratorio por métodos de detección de antígeno (p. Ej. Microscopía de fluorescencia sobre hisopados faríngeos) y titulación de anticuerpos en sueros humanos. La OMS provee actualmente a dichos laboratorios de un equipo de reactivos preparados por el CC de la OMS de Atlanta para tipificar los aislamientos de influenza. Los resultados son informados a la OMS y parte de los aislamientos son enviados a los Centros Colaboradores para realizar comparaciones entre sí y con cepas más viejas. De esta manera, puede confirmarse definitivamente la aparición y propagación de nuevas variantes y ser juzgada la importancia relativa de las mismas.

Cuando esté indicado, los Centros Colaboradores y las Autoridades Nacionales de Control de Australia y Oceanía, Europa, Asia y EEUU, seleccionan cepas candidatas para la producción de vacunas en el momento de realizar las recomendaciones para la formulación de vacunas. Estas recomendaciones son elaboradas en dos reuniones anuales de expertos que revisan los datos para las recomendaciones de las vacunas: en febrero para el Hemisferio Norte y en septiembre para el Hemisferio Sur. En el **Anexo D** se provee mayor información acerca del proceso de recomendación y fabricación de las vacunas de influenza.

La OMS también ha designado un Centro Colaborador para estudiar los **virus de influenza animal**; este Centro se ubica en Memphis, Tennessee, EEUU, y asiste a la OMS en la tarea de identificar los virus aislados de diferentes especies animales y mediante las investigaciones que estudian la relación entre cepas humanas y animales.

### **3.2.1. Fase 0, Nivel de Preparación 1, nueva cepa de influenza en un caso humano**

Este **Nivel de Preparación** existirá a partir del primer informe(s) del aislamiento de un nuevo sub-tipo de virus en un caso humano, sin clara evidencia de propagación de dicho virus o de un brote asociado al nuevo virus.

- La OMS anunciará con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de una consulta internacional este **Nivel de Preparación 1**.
- La OMS coordinará los esfuerzos internacionales para asistir a las autoridades nacionales y locales informando el virus potencialmente pandémico, confirmando la infección de un humano por una nueva cepa, mediante:



La exclusión de errores de laboratorio o artefactos como causa del informe, es decir contaminaciones de laboratorio insospechadas en una muestra o bien procedimientos de laboratorio incorrectos.

La búsqueda de datos adicionales concernientes a la fuente de exposición, infección de contactos y existencia de respuesta de anticuerpos en personas expuestas al nuevo virus, incluyendo miembros del hogar, escuela o lugar de trabajo en los casos índice, trabajadores de la salud y de laboratorio.

Intentando el re-aislamiento del virus a partir de las muestras originales en un sustrato aceptable para desarrollar un virus semilla vacunal.

Aplicando técnicas de biología molecular para secuenciar genes virales y preparar copias del genoma viral a partir de muestras clínicas originales para realizar modificaciones genéticas si fuera necesario.

Evaluando la sensibilidad de los nuevos aislamientos a las drogas antivirales disponibles.

- La OMS intensificará las actividades de la red de laboratorios de vigilancia:

Aconsejando a los laboratorios nacionales de influenza de rever inmediatamente sus resultados e informar la presencia de virus que presenten dificultades en la tipificación,

Facilitando el envío de muestras de los aislamientos de los posibles nuevos virus hacia y entre los Centros Colaboradores incluso facilitando los trámites de aduana si fuera necesario,

Promoviendo el desarrollo y planificación para la distribución de reactivos a todos los laboratorios nacionales de influenza para la identificación de la nueva cepa viral.

### **3.2.2 Fase 0, Nivel de Preparación 2, infección humana confirmada**

Este **Nivel de Preparación** existirá cuando haya sido confirmado que dos o más infecciones humanas ocurrieron con un nuevo sub-tipo de virus pero cuya habilidad para propagarse fácilmente persona a persona y causar múltiples brotes conduciendo a una epidemia permanece cuestionable.

- La OMS anunciará con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de una consulta internacional este **Nivel de Preparación 2**.

- La OMS incentivaré y asistiré al paí donde se detectaron casos iniciales para aumentar la vigilancia y el diagnóstico y organizar investigaciones especiales diseñadas para intentar comprender la posible transmisión y el impacto del nuevo virus.
- La OMS desarrollará una definición de caso para ser usada en la vigilancia del nuevo sub-tipo de virus particularmente durante los primeros estadíos de la propagación viral.
- La OMS invitaré, si es necesario, a un grupo de países a participar en la determinación de la prevalencia de anticuerpos para el nuevo virus en la población general. Para asegurar que los hallazgos sean comparables, se designará un laboratorio de referencia para pruebas serológicas.
- La OMS promoveré actividades de vigilancia aumentada regional o internacionalmente. Los laboratorios nacionales, especialmente aquéllos en países cuya población tiene un considerable contacto relacionado a viajes con el sitio de identificación original del nuevo virus, serán estimulados a aumentar la información relacionada con posibles focos o brotes de enfermedad tipo influenza independientemente de si es la “estación de influenza” normal.
- La OMS recomendaré a las autoridades nacionales de salud poner en práctica pasos de contingencia que facilitarén la activación de sus planes nacionales de preparación para la pandemia si esto es necesario.
- La OMS promoveré el desarrollo y la evaluación de cepas candidatas para la producción de vacunas contra la cepa nueva de influenza, usando enfoques como los que se enumeran:

Si es posible, se prepararán virus reasortantes atenuados adaptados al frío y de alto crecimiento con las precauciones para asegurar que su manipulación no suponga una amenaza para los humanos o animales susceptibles cuando sean crecidos en las instalaciones actuales para producir vacuna en huevos de gallina;

Deben ser identificadas las cepas de laboratorio pre-existentes antigénica y biológicamente aceptables para la producción de una vacuna contra el nuevo virus (p.ej. aislamientos similares en huéspedes animales);

Deberán ser preparadas variantes adaptadas al laboratorio con el nuevo virus ya sea por múltiples pasajes en diferentes huéspedes o a diferentes temperaturas, para seleccionar variantes que puedan ser usadas segura y exitosamente para la producción de vacunas.

En el futuro, con los avances tecnológicos, la ingeniería genética podrá suprimir o modificar partes del ácido nucleico viral necesarias para la virulencia como el sitio de clivaje de la hemaglutinina, obteniendo de esta manera un virus semilla para la producción de vacuna en sistemas de huéspedes normales. Gracias a la ingeniería genética serán posibles tecnologías de nuevas formas de producción de vacunas utilizando la expresión de ácidos nucleicos clonados. De acuerdo con esto,

- La OMS promoveré el desarrollo de reactivos necesarios para determinar la identificación y potencia de las vacunas preparadas con la nueva cepa.
- La OMS promoveré planes de contingencia para ensayos de vacunas pre-clínicos y clínicos, ubicando lugares habilitados para llevar a cabo dichos ensayos con diferentes tipos de vacunas que pueden estar disponibles e identificando personas para colaborar

en un grupo asesor técnico para el diseño, conducción e interpretación de dichos ensayos.

### 3.2.3 Fase 0, Nivel de Preparación 3, transmisión humana confirmada

Este **Nivel de Preparación** existirá cuando la transmisión humana del nuevo sub-tipo de virus haya sido confirmada por evidencia clara de **propagación persona a persona** en la población general, de forma tal que existan casos secundarios como consecuencia de un contacto con un caso índice con por lo menos un brote que dure un período mínimo de dos semanas en un país. La identificación del nuevo sub-tipo de virus en varios países sin otra explicación más que el contacto entre personas infectadas puede ser también usada como evidencia de transmisión humana significativa.

Antes que la OMS anuncie este Nivel de Preparación, el cuerpo de tareas de la OMS asegurará que se haya realizado una consulta internacional: primero, para asegurar que la evaluación del potencial pandémico del nuevo virus no está pasando por alto ninguna otra explicación, incluyendo una exposición artificial de humanos en varias localidades a un virus de influenza (p.ej. un acto de terrorismo) o una situación ecológica inusual con un vector animal propagando virus a humanos en diferentes lugares; segundo, para asegurarse que el potencial del virus de causar enfermedad del tracto respiratorio inferior u otras complicaciones es evidente.

- La OMS con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de la consulta internacional anuncia este **Nivel de Preparación 3**.
- La OMS diseminará la definición de caso a ser usada en la vigilancia del nuevo sub-tipo de virus.
- La OMS facilitará la distribución a todos los fabricantes interesados de los virus candidatos a vacuna desarrollados como parte de las actividades del Nivel de Preparación 2.
- La OMS convocará a sus expertos en la composición de la vacuna de influenza para desarrollar, diseminar y alentar la realización de ensayos clínicos coordinados de vacunas contra la nueva cepa.
- La OMS convocará a sus expertos en la composición de la vacuna para desarrollar formas que hagan posible la disponibilidad de vacuna en todo el mundo, con recomendaciones para su uso apropiado en las poblaciones, en los sistemas de salud y en el medio ambiente de diferentes regiones.
- La OMS aumentará la propagación de su información para proveer informes actualizados del estado de las investigaciones del nuevo virus, su diseminación y el desarrollo de las respuestas al mismo.
- La OMS contactará a los productores de vacuna y a los gobiernos nacionales para conocer la capacidad y los planes de producción y distribución internacional de una vacuna para el nuevo virus.
- La OMS alentará la coordinación internacional para la compra y distribución de vacuna entre diferentes países.

- La OMS proveerá guías generales a las autoridades nacionales de salud basadas en la mejor información disponible para asistir a los países individuales que están determinando su curso de acción. Se espera que las guías serán útiles en los siguientes aspectos :

Tipos de vigilancia que documenten en forma confiable y probable la propagación y el impacto del nuevo virus;

Grupos de riesgo para contraer la enfermedad o para sufrir morbilidad severa;

La situación relacionada con los planes de producción de vacuna contra el nuevo virus;

Otros enfoques de control; y

Manejo de los casos.

### 3.3 Fase 1: Confirmación del comienzo de la pandemia

La **Pandemia** será declarada cuando el nuevo sub-tipo de virus haya sido demostrado como agente causal de varios brotes en por lo menos un país y además haberse propagado a otros países con patrones de enfermedad consistentes, indicando que una morbilidad y mortalidad graves son probables en por lo menos un segmento de la población. El **comienzo** será definido como aquel punto en el tiempo en el que la OMS ha confirmado que un virus con un nuevo subtipo de hemaglutinina comparado con las cepas epidémicas recientes ha comenzado a propagarse a partir de uno o más focos iniciales. Dependiendo de la cantidad de advertencias tempranas, esta fase puede o no haber sido precedida por las series descriptas anteriormente de niveles de preparación en aumento.

- La OMS con la ayuda de su cuerpo de tareas y después de una consulta internacional anuncia el comienzo de una nueva pandemia de influenza: **Fase 1**.
- La OMS hará recomendaciones para la composición y el uso de vacunas (dosis y esquemas) y organizará consultas para facilitar la producción de vacunas y su distribución de la manera más equitativa posible. La OMS deberá también considerar la situación si el nuevo subtipo de virus no ha reemplazado las cepas circulantes previamente.
- La OMS dará a conocer guías sobre el mejor uso de las drogas antivirales disponibles contra el nuevo virus.
- Medidas de respuesta a nivel nacional deberían ser iniciadas lo más rápido posible de acuerdo con los planes pandémicos nacionales pre-determinados, actualizados teniendo en cuenta las características específicas del nuevo subtipo y el conocimiento de la disponibilidad de vacunas.
- La OMS posteriormente aumentará el control y la información referente a la propagación global y el impacto del nuevo virus.
- La OMS buscará apoyo en la movilización de recursos para los países con limitadas capacidades a través de asociaciones con organizaciones como UNICEF, la Cruz Roja Internacional y Red Crescent Society , el Banco Mundial y agencias internacionales de ayuda.
- La OMS trabajará con las oficinas regionales para alentar actividades comunes entre naciones que enfrentan desafíos similares ante la pandemia.

### 3.4 Fase 2: Epidemias regionales y multiregionales

Brotos y epidemias están ocurriendo en múltiples países y propagándose región por región en todo el mundo.

- La OMS con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de consulta internacional anuncia el comienzo de la **Fase 2** de la pandemia de influenza.
- La OMS continuará trabajando con las oficinas regionales para alentar actividades comunes entre naciones.
- La OMS continuará controlando e informando la propagación global y el impacto del nuevo virus.
- La OMS continuará organizando la distribución de vacunas de la manera más equitativa posible
- La OMS actualizará las guías para el mejor uso de los antivirales disponibles contra el nuevo virus.
- La OMS buscará apoyo en la movilización de recursos para los países con capacidad limitada.

### 3.5 Fase 3: Fin de la primera onda pandémica

El aumento en la actividad de brotes en los países o regiones inicialmente afectados se ha detenido o revertido, pero siguen ocurriendo brotes y epidemias del nuevo virus en otros lados.

- La OMS con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de consulta internacional anuncia el comienzo de la **Fase 3** de la pandemia de influenza.
- La OMS continuará trabajando con las oficinas regionales de forma tal de alentar actividades comunes entre las naciones.
- La OMS continuará controlando e informando la propagación global y el impacto del nuevo virus.
- La OMS continuará organizando la distribución de vacunas de la manera más equitativa posible.
- La OMS actualizará las guías para el mejor uso de las drogas antivirales disponibles contra el nuevo virus.
- La OMS buscará apoyo en la movilización de recursos para los países con capacidades limitadas.

### 3.6 Fase 4: Onda secundaria o tardía de la pandemia

Basado en experiencias pasadas, por lo menos una onda secundaria severa de brotes causados por el nuevo virus debería esperarse que ocurra dentro de 3-9 meses de la epidemia inicial en muchos países.

- La OMS con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de consulta internacional anuncia el comienzo de la **Fase 4** de la pandemia.
- La OMS continuará controlando e informando la propagación mundial y el impacto del nuevo virus.
- La OMS estimará las necesidades remanentes de vacunas.
- La OMS estimará la disponibilidad de drogas anti-virales.
- La OMS buscará apoyo en la movilización de recursos para los países con capacidades limitadas.

### 3.7 Fase 5: Fin de la pandemia (se vuelve a fase 0)

La OMS informará cuando el **Período Pandémico ha terminado**, lo que ocurrirá probablemente luego de 2 ó 3 años. Los indicadores para ello serán que los índices de actividad de influenza han vuelto a los niveles inter-pandémicos normales, y que la inmunidad para el nuevo subtipo de virus está propagada en la población en general. No deberían esperarse nuevas epidemias importantes hasta que variantes antigénicas comiencen a emerger a partir de la cepa pandémica prototipo.

- La OMS con la ayuda de su cuerpo de tareas y luego de una consulta internacional, declarará el fin de la pandemia de influenza y el comienzo de una nueva fase interpandémica: **Fase 0**.

Los métodos usados por la OMS para recoger información acerca de la ocurrencia de influenza, comunicar sobre la propagación del virus y promover la implementación de medidas especiales de control retornarán generalmente a los niveles pre-pandémicos. En los lugares donde aparezca como ventajoso, sobre la base de la experiencia obtenida durante el período pandémico y en consistencia con los recursos disponibles, las actividades de la OMS y/o de los países individuales en relación con el control de influenza pueden permanecer aumentadas.

### 3.8 Acciones de la OMS en la fase post-pandémica

Después que el período pandémico ha sido declarado por la OMS como superado, la OMS organizará consultas y reuniones para emprender lo siguiente:

- Evaluación del impacto total de la pandemia
- Evaluación de **lecciones aprendidas** con la pandemia que podrán ayudar en la respuesta a futuras pandemias.
- Actualización del Plan para la Pandemia de influenza de la OMS.

## 4 El rol de las autoridades nacionales de salud y los comités de planificación de la pandemia

Todos los países deberían establecer un **Comité Nacional para la Planificación de la Pandemia** (CNPP). Este comité debería ser un cuerpo permanente cuyas responsabilidades podrían variar de acuerdo con la situación global y nacional de influenza. Durante los períodos inter- pandémicos, este comité debería supervisar la respuesta normal ante la aparición periódica de influenza. El rol de este comité se vuelve particularmente vital cuando la OMS confirma la presencia de un nuevo virus y su potencial para la transmisión humana. Las autoridades nacionales deberán informar periódicamente sobre los progresos de sus CNPPs a la OMS y proveer copias de sus planes pandémicos. La OMS, si lo considera apropiado, convocará a reuniones regionales para trabajar con los representantes nacionales sobre el desarrollo del plan.

#### **4.1 Composición de los comités nacionales para la planificación de la pandemia (CNPP)**

La composición y el funcionamiento de un CNPP no son rígidos y pueden variar de acuerdo con las estructuras institucionales y políticas presentes en cada país. Los tipos de organización o expertos sugeridos para ser representados o consultados por los CNPP son enumerados abajo. Para que el comité tenga un tamaño factible, se puede seleccionar un **grupo o núcleo** como “**miembros permanentes**” y otros que participen en ocasiones, cuando su experiencia o conocimientos son requeridos, o que puedan ser consultados durante el proceso sin concurrir necesariamente a las reuniones.

- Autoridades de salud pública nacional y regional incluyendo servicios preventivos, curativos y diagnósticos, la autoridad nacional regulatoria de fármacos y los Centros Nacionales de Influenza:
- Representantes de asociaciones de médicos (p.ej. Médicos Clínicos y Médicos Neumólogos), enfermeras y farmacéuticos.
- Virólogos y epidemiólogos nacionales importantes y representantes de instituciones científicas y universitarias.
- Autoridades veterinarias y expertos en virus de influenza animal.
- Representantes de organizaciones públicas o privadas que monitorean indicadores de salud, uso de las instalaciones para los cuidados de la salud y organizaciones farmacéuticas.
- Representantes de los productores o distribuidores farmacéuticos
- Representantes de los administradores de servicios sociales
- Representantes de las organizaciones o equipos de respuesta a la emergencia sean militares o gubernamentales.
- Representantes de organizaciones no gubernamentales y voluntarias como la Cruz Roja o Red Crescent Society
- Representantes de los expertos en telecomunicaciones y relaciones con los medios.

Especialistas en salud ocupacional, posiblemente psicólogos, expertos en ética médica y los conductores de los grupos religiosos mayoritarios pueden también contribuir en el proceso de planificación. También pueden ser considerados para su participación o consulta, los conductores de comunidades de oficios, educacionales, deportivas y recreativas.

## **4.2 Establecimiento de un proceso de manejo efectivo**

La respuesta a un alerta de las características de una pandemia requiere una administración efectiva. El proceso de manejo debería ser acordado desde el comienzo por el CNPP el cual incluiría el establecimiento de la **cadena de mandos** necesaria para asegurar el funcionamiento fluido durante la emergencia. Los métodos para mantener al comité en contacto vía teléfonos actualizados o listas de correos electrónicos y para identificar miembros alternativos o reemplazantes, deben ser claros. Deberán establecerse los procedimientos para poner al comité en alerta si la OMS anuncia un Nivel 2 de Preparación de la Pandemia, así como la forma de funcionamiento del comité en el caso en que el nivel de preparación escale y comience una pandemia. Deberán establecerse los tiempos necesarios para completar e implementar los variados elementos del plan nacional de pandemia y para su revisión y actualización sobre una base continua.

## **4.3 Decisión de una estrategia de vacunación**

Una de las decisiones clave que debe tomar el Comité de Planificación Nacional para la Pandemia es recomendar la extensión de la posible intervención con vacunas en el evento de una pandemia teniendo en cuenta los recursos disponibles (ver Tabla 2). El Comité debería dirimir esta cuestión tempranamente en sus deliberaciones ya que la misma condicionará muchos de los otros temas a resolver más tarde (ver más abajo y sección 5 así como Anexo D).

## **4.4 Planificación de una estrategia de control total**

El Comité de Planificación Nacional para la Pandemia debe bosquejar todos los planes de contingencia con respuestas a la pandemia. Donde existan planes regionales, deberán ser consultados. En las regiones donde los países sean contiguos, se recomienda el intercambio de planes regionales. Varios planes de contingencia pueden ser requeridos para el período en que un nuevo subtipo de virus es identificado primero, dependiendo de la proximidad del país, la información disponible acerca del impacto y el grado en que se esperan medidas de prevención. Para cada una de las respuestas seleccionadas a ser incluidas, se desarrollarán marcos temporales de acción y presupuestos aproximados. Los planes de contingencia estarán relacionados con las diferentes tasas de ataque: un 10% será un peso importante para la comunidad, un 25% provocará disrupción de los servicios comunitarios y sobrecargará a los hospitales e instalaciones de atención médica, un 50% será desastroso.

Para algunos temas, puede haber ya información adecuada que permita comenzar la planificación de planes de desastre y emergencia existentes: p.ej. estructura de la población, disponibilidad de instalaciones y trabajadores médicos regulares y de emergencia, sistema de distribución farmacéutica e información relevante similar, junto con descripciones de procedimientos para iniciar las medidas de emergencia.

Inevitablemente, no toda la información deseada existirá, y el proceso para desarrollar una respuesta a la pandemia develará áreas de debilidad en la infraestructura nacional para



enfrentarla. El conocimiento de estas debilidades, puede posibilitar el estímulo a la investigación o averiguación, así como un mejoramiento de la infraestructura actual antes de un alerta de pandemia o posible alerta. Los países pueden también beneficiarse de la asistencia exterior determinando qué medidas adoptar y desarrollando sus planes en consecuencia. La convocatoria a reuniones con ayuda de la OMS puede ser esencial para ubicar el desafío de una pandemia en un contexto regional, así las necesidades comunes de la región pueden ser dirigidas con estrategias compatibles que se refuerzan mutuamente.

#### **4.5 Refuerzo de los sistemas de vigilancia**

Las decisiones dependerán en forma crítica de los datos de ocurrencia, propagación e impacto del nuevo subtipo de virus de influenza. Es necesario definir cuidadosamente qué tipo de datos se necesitan y los medios tecnológicos para reunirlos rápidamente y tener acceso a dicha información. Hay que otorgar especial atención a la obtención de equipamiento de laboratorio, la preparación de procedimientos y los programas de entrenamiento para permitir un trabajo de desarrollo en vacunas y diagnóstico con el nuevo subtipo que puede ser altamente patogénico para humanos o una especie animal en particular.

#### **4.5.4.6 Obtención de consenso científico y médico**

Es necesario tener llegada a un rango de disciplinas (salud, social, política, economía) para establecer un consenso acerca del impacto potencial de un virus pandémico y obtener beneficios de diferentes enfoques para la prevención de la enfermedad y manejo de los casos. Se necesitan datos básicos de la estructura poblacional, junto con los puntos de contacto dentro de organizaciones clave e información relevante para enfrentar una emergencia médica mayor y de salud pública. Algunos países pueden desarrollar **modelos matemáticos** que pueden ser adaptados rápidamente a las situaciones reales. Ejemplos de **escenarios** específicos pueden ser “probados” para evaluar posibles desenlaces con diferentes enfoques como en el caso que diferentes cantidades de vacunas estén disponibles, o que la vacuna sea producida con diferentes potencias para “extender” el abastecimiento. De forma similar, se pueden desarrollar modelos para diferentes escenarios de morbilidad y de manejo de casos. Debería reunirse bibliografía de informes clave y conjuntos de datos.

#### **4.7 Asegurar el abastecimiento y la logística farmacéutica**

En años recientes estuvieron disponibles nuevos agentes anti-virales para prevenir o tratar infecciones por influenza. Dos drogas, **amantadina** y su derivado **rimantadina**, están ahora aprobados en varios países para usarlos contra influenza tipo A que incluye todos los subtipos responsables de pandemias. Nuevas drogas antivirales, potencialmente efectivas contra virus tipo B además de A, han sido probadas en ensayos clínicos. Se provee más información acerca de estas drogas en el **Anexo E**.

Debe prestarse atención a tópicos como los que siguen:

- Procedimientos de licencia de nuevos productos en una situación de emergencia

- Planificación de la logística para abastecer vacunas de influenza y neumococo, drogas anti-virales, antibióticos, máscaras, jeringas, agujas, etc.
- Estimación del costo de dicho material y gastos para cubrir su almacenamiento y transporte.

El programa de procuramiento de UNICEF y otras organizaciones multinacionales o nacionales experimentadas en la provisión de materiales para ayuda en desastres u operaciones de control de enfermedades (p.ej. Federación Internacional de Cruz Roja y Red Crescent Society y otras organizaciones nacionales e internacionales de ayuda humanitaria y alivio de desastres) pueden ser contactadas por aquellos gobiernos que requieren asistencia para hacer dichos presupuestos para sus países usando los canales normales que se encuentran localmente.

#### **4.8 Marco de acción legal-político-económico**

Las acciones de emergencia para controlar la distribución de vacuna o reducir la propagación en la comunidad pueden requerir una base legal así como un amplio soporte político. El costo de medidas especiales necesitará ser aprobado y también posiblemente requiera leyes especiales o decisiones políticas. Se deberán tomar medidas para asegurar que las leyes o regulaciones necesarias estén listas con anticipación, y que los métodos para obtener la aprobación política y el soporte financiero sean comprendidos. Se deberán preparar presupuestos estimativos para guiar el proceso de toma de decisiones.

#### **4.9 Comunicaciones**

La amenaza de una pandemia de influenza creará una alta **demanda de información**, tanto para los profesionales de la salud como para el público general. Un Plan de Pandemia necesita por lo tanto proveer información acerca de los enfoques más eficientes y útiles para las comunicaciones acerca de la amenaza y las respuestas a la misma, presumiblemente involucrando a los medios nacionales, organizaciones médicas profesionales, autoridades de salud y otras partes. Será necesario que los planes puedan manejar **rápidamente** los falsos rumores y el pánico en una forma creíble para el público general.

## **5 Temas en los que se necesitarán decisiones políticas nacionales**

### **5.1 Temas de gestión**

- ¿Cuáles organizaciones además de los “miembros permanentes” de los CNPP deberían ser incluidos en el proceso de planificación: organizaciones de médicos, la industria farmacéutica, organizaciones de veterinarios, empresariales, educacionales, deportivas y otras recreativas, organizaciones religiosas y étnicas, agencias de observancia de leyes y militares, organizaciones voluntarias no gubernamentales, etc.?
- ¿Está el proceso de preparación del plan planeado para su revisión y, si fuera necesario, para tomar la responsabilidad de su implementación y ser dirigido por el gobierno (Ministerio de Salud u oficina de “defensa civil”) u otros fuera del gobierno (organizaciones no gubernamentales conductoras de médicos o expertos en empresas y gestión)?

## 5.2 Temas de vigilancia

- Teniendo en cuenta particularmente la **definición de caso** desarrollada por la OMS, ¿cuál definición de caso será usada en la vigilancia del nuevo subtipo de virus?
- ¿Cómo pueden ser implementados los procedimientos de laboratorio recomendados por la OMS y cómo puede ser asegurado su funcionamiento para proporcionar una señal temprana del nuevo subtipo de virus y para controlar el impacto durante la pandemia?
- ¿Cuántos índices deberían ser controlados (número de visitas por enfermedad influenza por médico clínico, número de diagnósticos de laboratorio, número de internaciones por neumonía, mortalidad) y estos índices deberían estar relacionados sólo a la salud o incluir otros datos como ausencias escolares o laborales, etc.?
- ¿Qué subgrupos serán necesarios para el análisis como por ejemplo grupos de edad, ocupacionales, de riesgo médico, etc.?
- ¿Qué organizaciones deberían tener listados de puntos de contacto?
- ¿Qué vigilancia se necesita acerca de la distribución, almacenamiento y uso de vacunas, drogas anti-influenza y antibióticos?

## 5.3 Temas científicos y médicos

Cuales pueden ser las mejores opciones disponibles entre las que se pueda elegir para la prevención y manejo de la enfermedad y cuales son sus ventajas y desventajas:

- ¿Habrá peligros especiales para los trabajadores de salud y de laboratorio con un nuevo subtipo de virus?
- ¿Habrá riesgos para los animales domésticos o salvajes en caso de una infección cruzada entre un nuevo subtipo humano y especies animales?
- ¿Qué criterios en términos de ocurrencia, severidad y propiedades de la epidemia de un nuevo subtipo serán utilizados para iniciar diferentes niveles de respuesta?
- Tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS, ¿qué poblaciones deberían ser los grupos blanco para la vacunación y qué prioridades se establecerán para el uso de vacunas?
- Tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS, ¿ qué poblaciones deberían ser los grupos blanco para el tratamiento con drogas anti-virales y qué prioridades gobernarían su uso?

- Tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS, ¿cuántas dosis de vacuna y qué esquemas serían recomendados en la situación en que un nuevo subtipo de virus no haya reemplazado a las cepas circulantes previamente?
- ¿Hay otras medidas apropiadas para controlar la propagación o reducir el impacto sobre la sociedad como modificaciones de conductas incluyendo el cierre de escuelas y la limitación de actividades públicas en lugares cerrados o abiertos?
- ¿Las hospitalizaciones estarán restringidas a pacientes que reúnan criterios estrictos?
- ¿Se necesitará entrenamiento de personal en clínicas y hospitales para expandir la disponibilidad de personal para los programas de inmunización o tratamiento de los casos más severos?
- ¿Cuáles investigaciones deberían ser emprendidas?

#### 5.4 Temas de logística y abastecimiento farmacéutico

- ¿Qué vacunas pueden estar disponibles en determinado tiempo durante una pandemia, pensando en las dificultades especiales de trabajar con cepas de virus no vistas previamente en humanos?
- Si se necesitan vacunas de nuevas fuentes productoras, ¿Cuáles son los pasos para licenciar su uso?
- ¿Cuál es el programa para procurarse y usar las vacunas, agentes anti-virales y antibióticos?
- ¿Cuáles elementos auxiliares (máscaras, jeringas, agujas, aparatos de terapia respiratoria) se requerirán?
- ¿Qué instalaciones de cuidado de la salud (hospitales, camas, camas de cuidados intensivos y hogares de convalecencia) y personal entrenado estarán disponibles?
- ¿Dónde podría realizarse una vacunación masiva y en qué proporción?
- En caso de alta mortalidad, ¿cómo serán mantenidos los cadáveres, transportados e incinerados o cremados?
- ¿Existe la necesidad de reservas estratégicas de una droga anti-viral como **rimantadina**, para tenerla disponible al menos para trabajadores de laboratorio y personal médico con alto riesgo de exposición al nuevo subtipo antes que las vacunas puedan ser producidas? ¿Cuáles son los procedimientos para usar dicha droga si aún no está licenciada en el país?

#### 5.5 Temas legales-políticos-económicos

- ¿Qué leyes y regulaciones habilitan o restringen las acciones de gobierno para responder a una emergencia de salud pública como establecer jurisdicciones sobre el abastecimiento de vacunas, asignando personal de emergencia, restringiendo las admisiones hospitalarias, impidiendo reuniones públicas, etc.?
- ¿Quién es el responsable de aprobar las políticas nacionales para gastos especiales, acciones de salud pública, control sobre las operaciones de hospitales, etc., y de qué manera se dará acceso a esa información para obtener dicha aprobación?

- ¿Qué costos en exceso se esperan para una pandemia y para habilitar diferentes respuestas a ella, incluyendo vigilancia aumentada, control, obtención de materiales, etc.?
- ¿Cuántas obligaciones acumuladas si las hay, tendrá el gobierno o los proveedores de cuidados de salud, por los daños causados por las acciones de emergencia, incluyendo la disrupción de la manufactura farmacéutica normal y las ventas (como las órdenes precolocadas de vacuna “normal”), reacciones inesperadas a la vacuna, cancelación de reuniones públicas importantes como conciertos o eventos deportivos (si así se recomienda), la imposición de cuarentenas o restricciones en los viajes o el cierre de escuelas?

## 5.6 Temas de comunicaciones

- ¿Quién coordinará la provisión de información a los distintos sectores de la sociedad?
- ¿Cuáles respuestas han sido consideradas para reducir los efectos de los rumores o el pánico generalizado?
- ¿Cómo será asegurada la credibilidad de los comunicadores oficiales?
- ¿Existe un sistema de comunicación electrónica para inter-conectar diferentes asesores, consejeros, políticos, etc., para reuniones de planificación y discusión sin constantes traslados?

## 6 Conclusiones

Las pasadas pandemias de influenza ocurrieron con escaso aviso. En 1918, antes que el diagnóstico de laboratorio y la caracterización de los virus fueran posibles, las únicas indicaciones de una pandemia eran los grandes incrementos de enfermedad cuando una presumiblemente dramática forma del virus de influenza ya se había propagado extensamente en diferentes países. Incluso en las pandemias que comenzaron en 1957 y 1968, cuando ya existían procedimientos de laboratorio para estudiar los virus de influenza, relativamente pocas muestras fueron sometidas al único centro de referencia de la OMS existente y no hubo un “anuncio temprano” acerca de nuevos subtipos de virus antes de que los brotes hayan ocurrido en Asia.

En contraste, hoy:

- Hay cuatro Centros Colaboradores de la OMS para la Referencia e Investigación sobre Influenza en diferentes continentes los que, cada año, caracterizan miles de aislamientos;
- Entre otros países que se han unido al programa internacional de vigilancia, China es un activo participante;
- Los métodos para identificar los nuevos virus incluyen el secuenciamiento rápido del genoma;
- La comunicación de eventos y el transporte de muestras de laboratorio pueden ser llevados a cabo rápidamente;
- Existe una gran cantidad de conocimiento acerca de los virus de influenza animal.

Sin embargo, debe recordarse que:

- La predicción del comienzo de una pandemia de influenza permanece imposible;
- La preparación de medidas de control (como la producción de una nueva vacuna) puede tomar más tiempo que el disponible antes que la pandemia golpee y el mantenimiento de reservas de drogas anti-influenza en cantidades suficientes para tratar grupos enteros de población en todo el mundo es irreal;
- Muchos países carecen de suficientes recursos para prepararse apropiadamente para dicho evento;
- El aumento del volumen y la velocidad de los viajes internacionales así como la expansión de la población en muchas regiones y el crecimiento de la urbanización agregarán severas restricciones en el establecimiento e implementación de eficientes medidas de control.

No obstante, es de desear que a partir de estos logros las diferencias hayan sido dramáticamente mejoradas en el sentido del hallazgo de nuevos virus antes del comienzo de la pandemia, lo cual incrementará el tiempo para organizar la respuesta, incluyendo la producción y distribución de vacunas.

Sin embargo, como se muestra en la tabla 1, nuevos subtipos de virus influenza pueden surgir sin necesariamente causar una pandemia. Por lo tanto, la planificación para la pandemia debe cumplir dos objetivos: una **efectiva evaluación del riesgo** para los nuevos virus y un efectivo **manejo del riesgo** cuando los nuevos virus tengan realmente propiedades que los habiliten para propagarse extensamente y causar enfermedad grave.

**El manejo del riesgo no implica habilidad para prevenir una pandemia sino más bien hacer el mejor uso de los recursos disponibles para reducir la extensión de la enfermedad, el impacto de catástrofes secundarias y prevenir el pánico que ocurra en la población.**

En términos de evaluación del riesgo, nosotros aprendimos en 1997, a partir de los eventos en Hong Kong RAE (cuando un virus de influenza aviar virulento causó varias infecciones severas en humanos) que la habilidad para sacar conclusiones acerca del futuro impacto de un nuevo subtipo de virus de influenza puede estar obstaculizada por lo inesperado. Entre las lecciones aprendidas se encuentran:

- Los Centros Nacionales de Influenza deben estar constantemente alertas ante la existencia de virus difíciles de identificar y deben someterlos rápidamente y con toda la información a uno de los cuatro Centros Colaboradores de la OMS para la Referencia e Investigación sobre Influenza para así minimizar el tiempo requerido para su caracterización.
- Es necesaria la cooperación entre las autoridades regulatorias de veterinaria, salud pública y biológicos para responder rápidamente a los casos de aparente propagación animal a humano de una forma severa de influenza de un nuevo subtipo.
- Los laboratorios involucrados en la vigilancia de influenza necesitan estar equipados para manipular una nueva cepa con la debida atención en lo referente a la prevención de la infección del personal de laboratorio así como en prevenir la liberación de virus al medio ambiente.

- Pueden ser necesarias nuevas pruebas de laboratorio para confirmar casos de infección con un nuevo subtipo cuando los reactivos para los métodos tradicionales de diagnóstico no puedan obtenerse fácilmente o las pruebas tradicionales no funcionen adecuadamente.
- Es necesario disponer de un proceso que involucre una consulta continua entre una extensa variedad de expertos internacionales para evaluar los datos de laboratorio y epidemiológicos cuando sea dificultoso probar en forma rápida y confiable la falta de transmisión por contacto persona a persona de un nuevo subtipo.

En términos del manejo del riesgo de un nuevo virus, la situación de 1997 también indicó que el asumir la posibilidad de hacer una vacuna contra un nuevo virus puede conducirnos a contar con una cepa con propiedades biológicas que obstaculicen el uso de los métodos tradicionales de producción de vacuna.

Debemos también reconocer que ningún plan pandémico preparado con antelación será 100% relevante o el mejor para cualquier situación originada en la naturaleza. Por lo tanto, el proceso y las salidas propuestas para responder a una pandemia posible o real deben ser más importantes que los detalles específicos que pueden ser inaplicables a una nueva situación. De acuerdo con esto, es éste el enfoque utilizado para desarrollar las guías presentadas aquí.

La implementación de la respuesta a una nueva influenza debe ser altamente creíble, así como los recursos necesarios que serán rápidamente apartados de otros esfuerzos para enfocarlos sobre la amenaza. En consecuencia, la conveniencia de las respuestas debe ser revisada continuamente por un grupo de eruditos en el tema que representen un amplio rango de intereses de procedencia gubernamental y no gubernamental.

Alentando la planificación nacional para la pandemia, la OMS espera que surgirán importantes temas que requerirán una continua consulta internacional para resolverlos. Ejemplos de temas probables son políticas diferentes en países vecinos y la desigualdad de la disponibilidad de vacuna entre países ricos y pobres. Con la intención de armonizar respuestas regionales, se estimula el intercambio de planes nacionales o regionales de preparación para la pandemia.

Por lo tanto el proceso de preparación anticipada de estrategias nacionales está en desarrollo requiriendo una ulterior participación de la OMS.

## **Agradecimientos**

R.Snacken, J.Wood, L.R.Haaheim, A.P.Kendal, G.J.Ligthart y D.Lavanchy prepararon este documento para la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con el Grupo de Trabajo Científico Europeo sobre Influenza (ESWI). Los autores expresan su agradecimiento al Sr. S.Litsios por su contribución editorial. Los autores también expresan

su reconocimiento a las muchas otras personas que revisaron el documento en varios estados de desarrollo y proporcionaron útiles comentarios.

Este documento fue elaborado en estrecha colaboración con los cuatro **Centros Colaboradores de la OMS para la Referencia e Investigación sobre Influenza**: Dr.I.D.Gust y Dr.A.Hampson, Parkville, Victoria, Australia; Dr.A.Hay, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, UK; Dr.K.Nerome, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japón; Dr.N.Cox, Influenza Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, EEUU y con el Dr. G.C.Schild, **National Institute for Biological Standards and Control**, Hertfordshire, UK; y el Dr. R.Lewandowski, **Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration**, Rockville, MD, EEUU.

## **7 Anexo A: Influenza y sus complicaciones**

### **Resumen**

*Aunque en la gran mayoría de los casos influenza es una infección respiratoria alta, aguda y auto-limitada, pueden ocurrir complicaciones. En las epidemias y pandemias, la tasa de ataque total es relativamente alta y ocurre durante unas pocas semanas en cualquier ubicación. Consecuentemente, incluso una baja frecuencia de complicaciones resulta en un aumento mensurable de las tasas de hospitalizaciones y, a menudo, de mortalidad. Una complicación importante es el compromiso del tracto respiratorio inferior. Este puede ocurrir por infecciones bacterianas secundarias, mixtas virales-bacterianas o virales. Las complicaciones también pueden ocurrir por exacerbaciones de enfermedades crónicas pre-existentes, particularmente enfermedad cardio-pulmonar. También se han observado complicaciones cardíacas en adultos jóvenes sanos. Los niños pequeños y las mujeres embarazadas presentan un riesgo aumentado de ser hospitalizados por influenza, así como otras personas de cualquier edad cuya habilidad para resolver una situación de cronicidad está comprometida por la infección con influenza. Usualmente, las consecuencias más serias se ven aumentadas con la edad, particularmente por encima de los 65 años.*

*El análisis de los registros hospitalarios y las estadísticas de mortalidad durante muchos años provee evidencia del rol de influenza como causa primaria de complicaciones serias en personas previamente sanas y aquellas con condiciones de base previas. (Collins, 1953; Glezen, 1987). Además, estudios detallados de colecciones de casos individuales identifican síntomas raros o secuelas que se creen asociados con infecciones por influenza. Se proveen más abajo, descripciones breves de los más importantes o desafiantes.*



### **Complicaciones pulmonares**

Con las infecciones por influenza se reconocen el crup, la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica, asma y fibrosis quística) y la neumonía. Esta última es la que presenta mayor amenaza de muerte (Kaye,1961; Martin,1959; Stuart-Harris,1966); se han descrito tres tipos de complicación por neumonía:

#### **Neumonía bacteriana (la más común)**

Esta puede ocurrir en personas previamente sanas luego que el virus influenza ha dañado el epitelio en la vía aérea, así como en aquéllas con una enfermedad de base que las hace más susceptibles a las infecciones bacterianas. La infección bacteriana secundaria debe ser fuertemente considerada en pacientes que tengan fiebre severa o reaparición de fiebre u otros síntomas de infección bacteriana en el tracto respiratorio después que su enfermedad influenza inicial ha mejorado.

#### **Neumonía combinada viral y bacteriana (menos común)**

Los estudios actuales de patogénesis se plantean cuánto de “bacteriano” existe en la neumonía combinada viral y bacteriana. Esta puede ser más común que la neumonía debida a un único agente (Scheiblaue,1992), particularmente en pacientes con enfermedades crónicas cardiovasculares y pulmonares.

#### **Neumonía viral pura (rara)**

La neumonía viral primaria por influenza es la menos común de las complicaciones pulmonares (Burk,1971).

La neumonía secundaria a influenza conduce a dolor pleural, a veces con evidencias de consolidación y efusiones pleurales (Burk,1971). Sin embargo, los signos y síntomas clínicos pueden ser muy atípicos en los ancianos. Si no se resuelve, puede resultar en muerte por asfixia, sepsis y síndrome de shock tóxico (Martin,1959; Sperber,1987) o arritmias cardíacas (Martin,1959). Una progresión rápida durante los primeros días, luego del comienzo con alta fiebre y tos, hacia disnea severa y cianosis son consistentes con un diagnóstico de neumonía severa por virus influenza. El examen físico y la radiografía de tórax a menudo revelan cambios bilaterales a veces con signos de consolidación. La tinción de Gram del esputo puede no mostrar evidencias de patógenos bacterianos y pocos leucocitos polimorfonucleares mientras que los estudios de gases sanguíneos muestran hipoxia. Pueden ocurrir una falta de respuesta a la terapia para el edema cardiopulmonar (Kaye,1961) y fallo cardíaco congestivo en personas con enfermedad de base del corazón. (Schwarzmann,1971).

En cualquier paciente con neumonía, la terapia antibiótica es normalmente indicada sin esperar la confirmación de laboratorio de la causa bacteriana (Martin,1959; Jones,1991). Los patrones actuales de sensibilidad/resistencia deben ser considerados para las decisiones sobre los antibióticos específicos. Los patógenos bacterianos más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (LaForce,1994;Scheiblaue,1992). La falla en obtener una respuesta terapéutica satisfactoria puede deberse a la resistencia a los antibióticos, a falla circulatoria o a los efectos tóxicos abrumadores de la infección en pacientes con enfermedad crónica del pulmón o del corazón previas (Stuart-Harris,1966). Debe disponerse de cuidados de sostén

para tratar la insuficiencia respiratoria aguda. El tratamiento del componente viral de la neumonía no es una práctica establecida. En algunos lugares puede ser considerada la terapia con un aerosol de pequeñas partículas de ribavirina.

## **Complicaciones no pulmonares**

### **Complicaciones cardíacas**

La complicación cardíaca más común es la fibrilación auricular, particularmente en ancianos. Puede indicar la presencia de enfermedad isquémica del corazón (Stuart-Harris, 1966). Se notan cambios en el ECG durante la influenza aguda en pacientes que tienen enfermedad cardíaca, pero éstos han sido adjudicados a la exacerbación de la enfermedad cardíaca de base más que al compromiso directo del miocardio con el virus influenza (Dolin, 1991). Puede también ocurrir una falla del corazón izquierdo o derecho (Stuart-Harris, 1966). La miocarditis y la pericarditis, aunque difícilmente probadas por métodos de laboratorio como originadas por el virus influenza, se cree que pueden ocurrir en casos raros y pueden ser fatales (Martin, 1959).

### **Riositis y rabdomiolisis**

El compromiso muscular ha sido informado más comúnmente luego de la infección por influenza B en niños. Los dolores en las piernas y la flaccidez en los músculos duran de 1 a 5 días (Middleton, 1970). Los niveles séricos de CPK están elevados y la mioglobulinuria aguda puede resultar en falla renal aguda debida a la necrosis tubular. Puede ser necesario establecer un tratamiento específico (Leebeek, 1995; Simon, 1970)

### **Complicaciones del sistema nervioso central**

La mielitis transversa y la encefalitis ocurren raramente. La manía y la esquizofrenia estuvieron asociadas con la pandemia de 1918.

### **Síndrome de Reye**

Esta es una complicación rara hepática y del sistema nervioso central que se ha visto luego de infecciones virales, en particular influenza B, casi exclusivamente en niños, y unida al uso de salicilatos. Los síntomas son cambios en el estado mental, náusea y vómitos debidos al edema cerebral. El tratamiento incluye medidas de mantenimiento general, intubación y reducción de la presión intracraneal (Dolin, 1991; LaForce, 1994).

## **Referencias**

## **8 Anexo B:**

## Antecedentes históricos

### Resumen

*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, pueden 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 anti-virales 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 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 cardio-pulmonar. 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 cocirculado por más de 20 años con los virus tipo A(H3N2) derivados de la cepa pandémica original de 1968 que aún causa epidemias.

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 sugirieron 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 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.

## 9 Anexo C: Origen de las pandemias

### Resumen

*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 primera 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 aviarios 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 aviarios 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 co-infección de animales con virus influenza humanos, aviarios y porcinos. Dichas co-infecciones facilitarían la aparición de reasortantes a partir de las cuales aquellas 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 humano-aviar 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 aviarios (Webster,1992). Si esto fue así, entonces la combinación de evidencias nuevamente sugeriría la importancia de las especies aviarios 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 aviarios 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 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 dificultoso explicar la estrecha total similaridad 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.

## **Referencias**



## Vacuna de influenza

### Resumen

*Las vacunas para virus influenza se hacen normalmente por crecimiento de los virus semilla aprobados en huevos embrionados de pollo, purificando y tratando químicamente la cosecha, incluida la inactivación de la infectividad, y luego ajustando la concentración con estándares biológicos de referencia. En el caso de un virus pandémico, sin embargo, surgen temas especiales concernientes a la composición de la vacuna y el envase que deben ser resueltos antes que la producción de vacuna sea completada. El tiempo desde la identificación de una nueva cepa de virus hasta comenzar la producción de vacuna es usualmente 2-3 meses y los primeros lotes de vacuna están disponibles dentro de 4 a 5 meses de la inoculación de los huevos. Entonces, frente a la amenaza pandémica, un mínimo esperable de 8 meses pasará antes de que la nueva vacuna comience a ser distribuida desde los productores. Existen vacunas de influenza atenuadas a virus vivo que son usadas al presente en un país y están llegando al punto de licenciarse en otro. Hay menos experiencia en este punto para predecir el tiempo mínimo antes que la distribución de una vacuna viva para la nueva cepa pueda comenzar, aunque en teoría, debería ser similar al de las tradicionales vacunas muertas. La temprana consideración de varios tópicos puede reducir de alguna manera la demora entre la identificación de un posible virus pandémico y el suministro de vacuna esté disponible para su uso.*

Las epidemias de influenza usualmente hacen un pico entre diciembre y marzo en el hemisferio norte y durante junio a septiembre en el hemisferio sur. Para permitir que la producción de vacuna sea utilizada antes de la estación invernal, se realiza una reunión de la OMS para seleccionar las cepas vacunales cada año en febrero para el hemisferio norte y en septiembre para el hemisferio sur.

Los pasos clave en la producción de vacunas influenza inactivadas se ilustran más abajo. En algunos casos, las cepas recién recomendadas no crecen bien en los huevos embrionados de pollo usados para la producción de vacunas, entonces, “virus reasortantes de alto crecimiento” (virus hgr) deben ser preparados. Durante los tiempos inter-pandémicos y una vez que la recomendación de la OMS fue realizada, los procesos de producción de vacunas pueden comenzar inmediatamente si la vacuna es multivalente y contiene por lo menos una cepa usada previamente. El desarrollo de semillas convenientes para la producción de nuevas cepas puede ser completado durante este período de tiempo. Sin embargo, en una situación pandémica, es probable que deba prepararse una vacuna monovalente; en este caso es importante realizar esfuerzos para reducir los tiempos para el desarrollo de virus semilla ya que todas las otras actividades deben esperar que esta fase sea completada.

Los reactivos para la estandarización de vacunas son producidos en el Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), EEUU; National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), Reino Unido; y la Therapeutic Goods Administration (TGA), Australia. Estos comprenden antisuero de oveja y antígeno calibrado para usar

en la prueba de difusión simple radial (DSR). Se necesitan alrededor de 2-3 meses para preparar estos reactivos desde el momento en que cada nueva cepa es recomendada, posiblemente agregando un nuevo retraso importante cuando sólo vacunas monovalentes para una cepa pandémica serán manufacturadas. Una vez que los reactivos DSR han sido recibidos, los productores pueden estandarizar la potencia de cada lote de vacuna y luego en años normales, combinar las vacunas en un producto final multivalente. Actualmente se usan tres cepas, tipo A(H3N2), tipo A(H1N1) y tipo B en dosis de 15 ug de HA. Como las vacunas de cada año son hechas con el mismo proceso, muchos países usan un procedimiento de re-licenciamiento para aprobar la(s) nueva(s) cepa(s) del año actual. Esto puede involucrar la liberación de lotes oficiales para ser probados por muchos países ya sea de vacuna monovalente o lotes finales de producto multivalente, lo cual puede tomar hasta 2 semanas por lote. Por lo tanto, el proceso total desde la identificación de una nueva cepa hasta la primera posibilidad de disponer de vacuna, usualmente toma no menos de alrededor de 8 meses.

### **Puntos a considerar en relación con la producción de vacuna con un virus pandémico**

Reducción del tiempo de producción de las vacunas

- Preparación temprana de las semillas para la producción de vacunas: Dentro de lo posible, la producción de semillas (“reasortantes”) debería ser desarrollada para vacunas muertas y vivas atenuadas (cuando estén licenciadas) tan pronto como los virus pandémicos sean detectados y con anterioridad a la decisión de si serán necesarias. En circunstancias óptimas, esto debería ser hecho en sólo 3-4 semanas. Sin embargo, el virus H5N1 aislado de casos en Hong Kong RAE en 1997 creó varias dificultades inesperadas a causa de su patogenicidad en pollos y los huevos embrionados de pollo, así como la alta tasa de mortalidad entre la gente infectada en Hong Kong RAE. Hubo entonces la necesidad, para los laboratorios que recibían los aislamientos originales, de contar con instalaciones y procedimientos aprobados de contención biológica que pudieran proteger a los trabajadores de laboratorio y prevenir cualquier posible liberación de virus al medio ambiente. Los planes de contingencia para amenazas pandémicas futuras deberían contemplar medidas para asegurar que los procedimientos e instalaciones de laboratorio necesarios existan en numerosos sitios, incluyendo aquéllos involucrados en el desarrollo de las semillas de vacuna o los procesos de manufactura.
- Preparación temprana de los reactivos para probar la potencia de la vacuna u otros enfoques que ahorren tiempo: Normalmente se necesitan 4-8 semanas para producir los reactivos DSR para estandarizar vacunas de influenza a virus muerto. Puede ser posible reducir este tiempo a 1 semana si los reactivos DSR para las cepas potencialmente pandémicas están en stock, por ejemplo, cepas de referencia para todos los subtipos de hemaglutinina. Una alternativa podría ser lograr un consenso que permitiera usar diferentes pruebas de potencia. Una posibilidad en este sentido, puede ser la

determinación de la cantidad de hemaglutinina viral por procedimientos que no usen reactivos inmunológicos específicos de subtipo.

- Reducción en los retrasos en el licenciamiento de vacunas: Actualmente, más de una autoridad nacional de control puede estar involucrada en la liberación de vacunas, ya que las vacunas son usadas en muchos países. Acuerdos sobre el licenciamiento centralizado de vacunas para su distribución en múltiples países pueden superar este problema.
- Desarrollar procedimientos de producción alternativos: El pedido de huevos para producir vacunas por la tecnología actual debe ser hecho, por lo menos, con 6 meses de anticipación al comienzo de la producción. Esto puede causar dificultades si un virus pandémico emerge fuera del tiempo normal en que se planifica la producción de vacunas. Métodos alternativos de producción basados en tecnología de fermentación como el crecimiento del virus en cultivo de tejidos o la producción de antígenos por tecnología de ADN recombinante deberían ser probados.
- Establecer una agenda de investigación: Es posible que otros enfoques para la vacunación puedan mejorar su efectividad. Las vacunas vivas atenuadas ya ofrecen la facilidad de inmunizar con una única dosis a aquéllos que nunca experimentaron con los antígenos contenidos en la vacuna. Esta parecería ser una ventaja potencialmente importante en una pandemia, pero necesita ulterior consideración e investigación incluyendo el tratamiento de asuntos especiales que surjan de la introducción de un subtipo de hemaglutinina en una vacuna de influenza infecciosa durante un período pre-pandémico. La mezcla de las vacunas tradicionales con adyuvantes puede mejorar la inmunogenicidad y también podría eliminar la necesidad de las dos dosis en poblaciones no expuestas, y posiblemente también reducir la cantidad de antígeno necesario para cada dosis de manera de ampliar el abastecimiento.

Las **vacunas a ADN** representan otra posibilidad que pueden proveer gran número de dosis en un corto tiempo. Como no se conoce cuando tendrá lugar la próxima pandemia, una investigación intensiva en el tema puede mejorar considerablemente los enfoques disponibles en ese momento.

### **Valencia de la vacuna**

- Estandarizar la vacuna de virus pandémico para que sea monovalente

Desde 1977, la OMS ha recomendado que las vacunas de influenza sean trivalentes conteniendo un virus tipo A(H3N2), uno tipo A(H1N1) y uno tipo B. Cuando se debe responder a una amenaza pandémica, se deben tomar decisiones si la vacuna para el virus pandémico será usada sola o en combinación con uno o más de los otros virus en caso que éstos no desaparezcan. Esto dependerá de los resultados de la vigilancia y del mejor juicio en el momento de los hechos. Si la OMS o los países individuales creen necesario recomendar vacunas multivalentes, debido a la inseguridad acerca de la desaparición de las cepas previas, esto probablemente reducirá el abastecimiento total

de vacunas contra el virus pandémico y complicará el reparto internacional de vacunas.

### **Adquisición y distribución**

- Plan para emergencias cuando se estén negociando los contratos de obtención de vacunas

Muchos gobiernos nacionales y distribuidores farmacéuticos importantes tienen contratos anuales con los productores de vacuna de influenza. En el caso de una pandemia, esas vacunas pueden ser no necesarias aunque los productores hayan comenzado o completado su producción. Cada productor de vacuna debería discutir con los países donde la vacuna de influenza es habitualmente producida cómo serán manejadas estas contingencias y, en una emergencia, cuál puede ser la tasa de producción esperada, es decir el número de dosis/mes desde el tiempo que ellos reciben la cepa semilla de un virus pandémico. Los objetivos de producción pueden depender del tipo de envase deseado (viales de única o múltiple dosis), si se producirá vacuna a subunidades (“split”) o a virus total y la potencia de la vacuna. Al prepararse para una pandemia, sería deseable tener flexibilidad en los procedimientos de obtención para permitir diferentes estrategias de vacunación. Por lo tanto, se debería tomar una decisión, antes de tener los contratos, que permita la producción de emergencia de viales de vacuna multidosis conteniendo 7 microgramos por dosis en lugar de los habituales 15 microgramos, para permitir ampliar el abastecimiento o para un esquema de dos dosis de 7 microgramos en lugar de una dosis de 15 microgramos, para maximizar la respuesta inmune en poblaciones carentes de exposición previa a un antígeno relacionado al de la cepa pandémica.

- Explorar las posibilidades de una “clearing house” para equilibrar las adquisiciones y entregas versus el suministro

Cada gobierno y proveedor necesitará considerar cuánta vacuna puede garantizar que adquirirá o venderá respectivamente en una situación de emergencia. El costo por dosis puede ser diferente si la vacuna está siendo adquirida por los gobiernos y hacerla llegar a los recipientes sin costo o si será adquirida por el usuario. Sin una “clearing house” para equilibrar la oferta y la demanda, consideraciones de costos más que de salud pública pueden conducir las necesidades de distribución. Las necesidades de los países no industrializados sin recursos para adquirir vacunas pueden ser totalmente pasadas por alto. Un mecanismo como el de la “clearing house” central, operado y financiado por un número de países cooperadores, puede permitir que la adquisición de vacuna sea aunada y distribuida más equitativamente que lo que sería de otra manera. Dicho sistema puede también asegurar que una porción de vacunas sea adquirida como una donación humanitaria para ser usada por sectores designados de la población en países no industrializados, por ejemplo trabajadores de la salud, mujeres embarazadas u otros con alto riesgo de exposición y enfermedad severa que jueguen roles esenciales a largo término en la sociedad.

- Diseñar enfoques para la distribución de vacunas que sean apropiados para una situación de emergencia

Los diferentes países tienen diferentes sistemas por los cuales la vacuna llega a los que deben inmunizarse. Estos procedimientos pueden necesitar modificaciones frente a una pandemia. Se necesitará determinar si la distribución de vacuna procederá sólo de instalaciones bajo jurisdicción de empleados del gobierno o a través de canales de distribución privados. Deben ser considerados problemas potenciales para asegurar la seguridad y la contabilidad de la vacuna, incluyendo a los productores y distribuidores en el proceso. Serán necesarias estadísticas actualizadas y en tiempo del abastecimiento y uso de la vacuna para guiar a los que deben distribuir un producto que se espera será de alta demanda y escasa disponibilidad. La vigilancia y la interdicción de vacunas robadas o falsificadas puede ser un nuevo problema.

- Establecer cooperación internacional para evaluar la seguridad de las vacunas de influenza

Pueden aparecer considerables problemas si se publican informes inapropiados acerca de serios efectos secundarios relacionados con la vacuna o hay fallas en detectar verdaderos riesgos de una nueva vacuna que debe ser extensamente usada en un período de tiempo corto. Como la información viaja rápidamente en Internet y a través de otros canales, sería muy deseable que exista una cooperación internacional para compartir experiencias y asistir asegurando reportes confiables de los eventos.

## **Referencias**

## Drogas anti-virales

### Resumen

*Los resultados de las pruebas in vitro de la droga anti-influenza amantadina con virus influenza humanos y la mayoría de los subtipos aviáres indican que cualquier cepa pandémica futura podría ser sensible a esta droga y su derivado rimantadina (Oxford, 1996). Estos componentes mostraron ser clínicamente efectivos en prevenir la enfermedad cuando se toman durante el período de exposición al virus en una situación epidémica normal o de brote. Ellos también pueden reducir la severidad y la duración de la enfermedad cuando se toman tempranamente al inicio de los síntomas. En esta última situación, pueden ser seleccionadas variantes resistentes que pueden propagarse a los contactos estrechos pero que no se propagarían posteriormente.*

*Otras drogas anti-influenza con un diferente modo de acción del de la amantadina y rimantadina, aparecen como promisorias en ensayos de laboratorio y clínicos. Sin embargo, es necesario establecer políticas acerca del rol de estas drogas en una situación de pandemia, en el momento en que ellas pueden llegar a ser la única medida específica con la cual combatir un nuevo virus. Problemas de costo y abastecimiento hacen irreal su consideración para un uso profiláctico extenso.*

*A pesar de esto, como parte de la planificación para la pandemia, sería apropiado, como precaución, asegurar que existan mecanismos para importar, licenciar y usar aquellas drogas ya licenciadas en algunos países y mantener un abastecimiento adecuado para necesidades críticas que puedan surgir, como protección de los equipos de salud y trabajadores de laboratorio que pueden estar expuestos al nuevo virus. De las dos drogas corrientemente usadas, rimantadina tiene el mejor perfil de seguridad.*

La disponibilidad de drogas antivirales normalmente precederá a la disponibilidad de vacunas para la nueva cepa. No obstante, los temas relacionados con las drogas antivirales son similares a los de las vacunas: selección de los grupos blanco y equidad en la distribución, dosis, disponibilidad, (im)posibilidad para responder a un aumento repentino de la demanda y seguridad.

Actualmente hay dos drogas anti-influenza licenciadas en algunos países: **amantadina** y **rimantadina**. Su efectividad es similar, pero rimantadina tiene un mejor registro de seguridad. Específicamente, la amantadina se excreta renalmente y puede causar efectos colaterales neurológicos significativos, particularmente en aquéllos con función renal disminuida, incluyendo generalmente, personas ancianas sanas. Esto no parecería ser un problema para rimantadina.

Ambas drogas interfieren con el ciclo replicativo de influenza A pero no de influenza B a través del bloqueo de la función de una proteína sintetizada en células infectadas con influenza que actúa a nivel de la membrana. Se encontró que ambas son efectivas en >70% en prevenir la enfermedad causada por virus de influenza A (Dolin, 1982).

La OMS recomienda el uso de estas drogas en los ancianos y personas de alto riesgo cuando los virus de influenza A amenazan a los residentes de alto riesgo de instituciones y la vacuna no está aún disponible o fue recién administrada (OMS,1985).

La dosis recomendada de amantadina para profilaxis y terapia es:

**200 mg diarios para adultos**

**100 mg para pacientes de 10-15 años y >65 años**

**2-4 mg/kg para niños de 1-9 años**

Las dosis deben ser reducidas en caso de disfunción renal. Puede desarrollarse resistencia ocasional a amantadina y rimantadina en virus presentes en personas que usan drogas para tratar síntomas (Belshe,1989) y dichos virus resistentes pueden ser transmitidos a los contactos (Hayden,1989). La significación epidemiológica a largo plazo de los virus resistentes a drogas no se conoce aún, pero no han sido encontrados argumentos o evidencias para afirmar que dichas mutantes resistentes podrían tener una ventaja biológica y propagarse.

Recientemente, han sido desarrollados dos compuestos cercanamente relacionados que se unen al sitio activo de una proteína menor encontrada en la superficie de los virus de influenza, la enzima neuraminidasa. La unión parece extremadamente fuerte y, en pruebas de laboratorio y en estudios clínicos en humanos, inhibe la replicación viral en alto grado y provee protección similar a la amantadina y rimantadina. La resistencia parece menos frecuente que con estas últimas. Actualmente, estos compuestos están siendo probados en ensayos clínicos humanos a gran escala para poder ser presentados para el licenciamiento. Si se aprueban, y se encuentra que tienen un buen perfil de seguridad, cualquiera de estas drogas ofrecería la ventaja, durante situaciones inter pandémicas, de ser útiles independientemente del tipo de virus. El acceso a drogas anti-influenza que actúan sobre diferentes blancos virales puede permitir su aplicación reduciendo la importancia de la resistencia y posiblemente proveerá oportunidades para su uso en situaciones como los estadíos tempranos de la neumonía viral primaria.

## **Referencias**

## **12 Anexo F:**

### **Lista de direcciones**

