

## Influenza A (H1N1)

Atento a los acontecimientos epidemiológicos vinculados con la pandemia de Influenza A, considero oportuno formular las siguientes consideraciones:

1. Las primeras notificaciones de esta nueva modalidad de gripe humana se emitieron a partir de la última semana del mes de marzo y comienzos de abril del presente año. Su debut fue certificado en el DF de Méjico y desde su inicio los organismos sanitarios competentes emitieron sendos y periódicos comunicados que evidenciaban algunas características del comportamiento eco-epidemiológico, clínico y evolutivo del mal, anunciando sería preocupación por la casi certeza de su extensión territorial hasta transformarse en una pandemia. A comienzos de la undécima semana epidemiológica- 10 de junio pasado- la Organización Mundial de la Salud elevó el alerta epidemiológico al nivel 6, ratificando el carácter pandémico del fenómeno. Desde su inicio hasta la fecha, identificada como decimoquinta semana epidemiológica, comprometió a 105 países superando las 90.000 notificaciones y mostrando una tasa de letalidad global que no ha llegado a superar el 1% sobre el total de casos.

Hasta el momento el grado de patogenicidad (capacidad para infectar y enfermar) y de virulencia (capacidad para comprometer severamente al huésped) de este agente viral ha sido considerado por la OMS, OPS y CDC como "moderado" teniendo en cuenta:

1.1 que la mayoría de los afectados no necesita hospitalización;

1.2 que su modalidad de presentación y evolución tiene similitudes con la gripe estacional;

1.3 que las formas graves suelen comprobarse con mayor frecuencia en aquellos sujetos con factores de riesgo, y

1.4 que más allá de las dificultades surgidas por el brusco y elevado número de afectados que produce esta modalidad epidemiológica, las infraestructuras competentes para su atención como también los operadores en salud responsables de su asistencia, han logrado cumplir hasta el momento con las demandas poblacionales.

Con respecto a lo expresado en este último ítem, conviene tener presente que, aun contando con infraestructura, personal idóneo e insumos adecuados, el libre y competente accionar del sector salud puede verse sobrepasado debido a una excesiva demanda proveniente de una comunidad alarmada, confusa, desinformada y alentada por noticias contradictorias. Lamentablemente estos hechos desafortunados ya enraizaron en el cotidiano vivir de nuestra sociedad.

2- A partir del anuncio de casos notificados y confirmados de Influenza A en el país, las autoridades sanitarias convocaron a médicos epidemiólogos, infectólogos y sanitaristas con el fin de unificar los criterios para la conveniente asistencia y prevención de esta noxa transmisible. Al tratarse de una modalidad desconocida del virus de la Influenza A, aunque con similitudes en su comportamiento epidemiológico con el virus de la influenza estacional, se decidió tomar en cuenta las prioridades siguientes:

2-1) Con respecto al mecanismo de contagio: Se consideró que un sujeto enfermo contagia, con seguridad, a partir de 36 h. previas al debut de la enfermedad y durante los 7 días siguientes. La expulsión del virus por un acceso de tos, estornudo o emisión de la voz, tiene un alcance que oscila entre 0, 40 cm hasta 1, 50 metros, aproximadamente. Las partículas virales se expanden en forma de "abanico" y, luego de emitidas, si no alcanzan a un huésped susceptible, caen por gravedad. En base a ello la "exposición al riesgo" debe situarse preferentemente en las personas que se hallan al cuidado de enfermos o convivientes; al personal sanitario que manipula secreciones u objetos inanimados procedentes de pacientes, y también durante la permanencia en lugares cerrados sin ventilación donde se haya registrado algún caso sospechoso de influenza. Esto último debido a la probabilidad de que exista virus circulando en personas que están incubando la enfermedad.

2.2). Con respecto a la forma de protegerse: Es sabido que el virus penetra a la cavidad oral y a las fosas nasales en forma espontánea o transportado por las manos contaminadas o bien por fómites (objetos inanimados o en desuso). También puede ingresar por las conjuntivas las cuales, como fuera recientemente demostrado, poseen receptores tipo "toll" para ciertos agentes virales poseedores de una sola cadena ARN (caso del virus que nos ocupa). En consecuencia, resulta obvio que la protección corporal por los medios

insistentemente aconsejados por el CDC y otros organismos sanitarios competentes tales como el uso de barbijo o respirador N95, guantes, camisolín y antiparras o lentes neutros, amén del lavado enérgico y periódico de las manos, debería, sobre todo, lograr su máxima adherencia en el personal sanitario pero también en aquella persona expuesta a un visible riesgo de contagio. Finalmente, la lógica protección que se logra al evitar exponerse a diferentes tipos de conglomerados humanos con el objeto de impedir el efecto "multiplicador" de posibles contagios. Significa decir que, en una concentración de personas, un individuo sintomático o asintomático con capacidad para contagiar lo puede lograr alcanzando a una y más personas susceptibles. La experiencia en el quehacer epidemiológico ha mostrado que una medida preventiva adecuada es suspender, al mismo tiempo, todo tipo de actividad que concentre grupos considerables de personas por un lapso que represente tres períodos de incubación mínimos (9 días) o dos períodos de incubación máximos (14 días). Esta conducta fue aconsejada en su oportunidad por las autoridades sanitarias de Méjico.

Corresponde insertar aquí la pregunta siguiente:

¿Si desde el inicio de esta impredecible emergencia sanitaria y a través de los diferentes medios de comunicación e información científica se están emitiendo estas claras recomendaciones, cuáles son entonces los motivos que provocan baches de incumplimiento a lo prescripto? Porque salta a la vista que tanto el ciudadano común como el más peligrosamente expuesto como lo es el "operario de la salud", no vienen adhiriendo a estas claras recomendaciones como era de esperar. En una breve pero sugestiva encuesta realizada por el CDC, sobre 12 miembros del personal sanitario de una institución que adquirieron la infección a partir de un enfermo, ninguno de ellos usó protección ocular y, ninguno combinó tres o más elementos de protección: barbijo o respirador N95, guantes, camisolín y protección ocular. La actitud mostrada a diario por el ciudadano corriente es de importancia. Por ejemplo, en nuestro medio, encuestas efectuadas al azar a personas de diferentes edades y ocupaciones (escolares, universitarios, obreros, empleados, conductores de taxis, amas de casa, etc.) realizadas en la vía pública o en lugares de trabajo evidenciaron: en algunas respuestas una clara comprensión de los acontecimientos que signan a esta alarma sanitaria; en otros, preocupación y hasta pánico por el temor a morir por una enfermedad nueva. Pero también hubo respuestas que mostraban confusión debido a reiteradas noticias, por momentos alarmantes, orientadas a la toma de actitudes y decisiones, en marchas y contramarchas dispares, como por ejemplo el cierre de colegios, el adelanto en el receso escolar, versiones no coincidentes sobre el número real de casos y decesos y polémicas surgidas por la conveniencia o no de realizar las elecciones.

3-. Con respecto al manejo terapéutico de esta modalidad de influenza, conviene tener en cuenta un hallazgo anatomopatológico que amerita adoptar una conducta terapéutica en forma precoz. A nivel del tejido pulmonar, la microscopía óptica revela la presencia de una neumonitis intersticial con rápida tendencia a la formación de membrana hialina en la luz alveolar. Significa que existe la posibilidad de un rápido deterioro en la perfusión y oxigenación alveolar, hipoxia resultante que por sí sola agrava el pronóstico evolutivo. En consecuencia debería unificarse el criterio de tratar con los agentes antivíricos aconsejados a todo caso sospechoso internado, más aún si su historia clínica revela la presencia de factores de riesgo. Será así el criterio médico que evalúe el costo beneficio de tal práctica médica.

4- El cúmulo de conocimientos y hallazgos obtenidos hasta el presente, permiten remarcar lo siguientes conceptos:

4.1. Si bien la forma principal de contagio se realiza persona a persona, aún no se conoce con exactitud la real tasa de ataque del virus, es decir la magnitud y su grado de difusibilidad en la naturaleza.

4.2 Se está comprobando que los factores de riesgo por parte del huésped inciden en la capacidad virulenta del agente etiológico.

4.3. El análisis de muestras de sueros de niños pequeños, jóvenes y adultos menores de 60 años ha evidenciado la ausencia de anticuerpos protectores para el nuevo virus, hecho que explicaría la mayor susceptibilidad para enfermar en estos grupos de edades. En cambio, estudios preliminares evidenciaron la presencia de anticuerpos específicos para el nuevo virus en cerca del 30% de las muestras de individuos mayores de 60 años; aunque todavía no se ha podido establecer su real papel para explicar la menor ocurrencia de enfermedad en este grupo de personas.

4.4. Quedó demostrada la gran susceptibilidad del nuevo virus al calor, a los detergentes y a los antisépticos comunes. Por otro lado no existe riesgo de infectarse a través de la ingestión de alimento o agua clorinada,

mientras ésta contenga regularmente entre 2 y 5 mg. por litro. Sin embargo, no existen estudios orientados a establecer la viabilidad (supervivencia) de este agente patógeno en espejos de agua dulce. Como se sabe esta fuente puede ser receptáculo inanimado del virus de Influenza aviar, potencialmente patógeno para el ser humano.

4.5. Durante el curso de la presente pandemia, sería importante proponer las siguientes estrategias epidemiológicas:

4.5.1) Rastreo de portación del virus en aquellas personas sanas que estuvieron en contacto efectivo con infectados, para establecer si alojan el virus y durante cuánto tiempo. Ello permite establecer la magnitud de portación de los contactos y su capacidad en el tiempo de difusión del virus.

4.5.2) Realizar una activa vigilancia epidemiológica en aquellos ámbitos (nichos ecológicos de riesgo) donde se hayan comprobado casos positivos.

4.5.3) Establecer el periodo de transmisibilidad (lapso durante el cual un portador sigue eliminando el agente etiológico) de un enfermo a partir del periodo de convalecencia.

Acad. Olindo Martino

### **Más reflexiones acerca de la Influenza Ecuménica,**

Dr. Olindo Martino, 27 de julio de 2009

Mucho de verdad encierra el acostumbrado dicho: conoce lo mejor que puedas a tu enemigo para vencerlo. Es cierto que en estos últimos meses el mundo, en casi su totalidad, está enfrentando y conociendo día a día un poco más los movimientos del genio pandémico de esta nueva gripe. Podríamos asemejarlo a un vasto "iceberg" cuya superficie es percibida y dimensionada en su capacidad vulnerante. Es decir que conocemos el agente vulnerante, su desplazamiento y su potencia agresiva pero no podemos predecir aún su total magnitud operativa debido a que desconocemos su lado oculto. Tal como lo hace un témpano que se desplaza con rumbo incierto. Porque aún no podemos vaticinar su evolución definitiva ni la magnitud de su poder deletéreo.

Frente a la trascendencia socio-económica y sanitaria que representa a la fecha la pandemia de Influenza A (H1 N1), son obvios los esfuerzos mancomunados para situarla, cercarla combatirla y prevenirla. Cada país conforma, así, su bastión defensivo para luchar contra este enemigo que ya ofrece un despliegue combativo universal. Resulta claro, entonces, que deban esgrimirse fortalezas y estrategias definidas, como también una certera oportunidad para aplicarlas.

Sostengo que, en términos de estrategia, deberían participar tres pilares importantes conjugados con una clara inteligencia compartida: a) la estrategia en salud elaborada por el estado, b) adecuados canales de comunicación y c) la conciente participación de la comunidad, por ser beneficiaria y el verdadero "target" en la cadena epidemiológica; y además porque es ella la que está expuesta al agente infeccioso, a las decisiones sanitarias y a los partes cotidianos emanados desde los masivos medios de comunicación. Es aquí cuando debemos tener presente que la batalla puede perderse en tanto exista incoordinación y deshonestidad en manejar una información de tamaño envergadura

Simplemente porque se pierde la noción de magnitud. Sería como desconocer la proporción del lado oculto del témpano.

Cada país es responsable de las tácticas que propone y de las destrezas con las que las aplica. Tonto sería no aprender de los errores y enseñanzas de otros para tomar el camino acertado. No conocer, no saber y todavía empeñarse en tomar conductas alimentadas por la soberbia del poder llevan a pérdidas económicas y de vidas, además del descrédito científico y, ante nuestros pares, el desprestigio como nación.

Ya hubo antecedentes de desaciertos que felizmente fueron reconocidos y el timón del navío sanitario lentamente comenzó a virar para no estrellarse contra el témpano de la desidia y la incoordinación en la toma de decisiones.

Mientras tanto es bueno aceptar que vamos aprendiendo cada día algo más sobre este nuevo emergente sanitario que pretende hacer peligrar la existencia del hombre en su "circunstancia" de vida.

Con optimismo vamos logrando mayor información acerca de la marcha de esta pandemia. Me parece oportuno, entonces, refrescar ciertos hechos, algunos conocidos, pero otros arrastrados por el peso de la duda y vinculados con el arquetipo epidemiológico que conforma este singular fenómeno de la Influenza A (H1 N1).

Comenzaré entonces por la estructura viral y su comportamiento ecológico. En el lapso que dura su parasitación en la célula infectada, el virus no distrae tal situación privilegiada y mientras se replica aprovecha para incorporar nutrientes de su hospedero; de forma tal que la nueva generación de partículas virales "brotantes" contiene, según diversos investigadores, cerca del 1% de ARN, 70% de proteínas, 20% de lípidos y 5% de hidratos de carbonos. Destaco que la composición de los HC del virión es similar a la de la célula huésped (1).

Agreguemos ahora las importantes funciones de sus dos proteínas codificadas de superficie: la Hemaglutinina (HA), glicoproteína que permite el acople (adsorción) del virus al receptor de la célula huésped, asegurando la fijación de la partícula infectante a su víctima. Única forma de ingresar para luego infectarla. En forma inteligente tal invasión se halla complementada por otra glicoproteína, la Neuraminidasa (NA), enzima destructora de receptores celulares y disolvente del ácido siálico de la membrana celular. Queda así garantizado el definitivo ingreso del virión al hospedero. Sin duda una brillante y ordenada estrategia de invasión que me recuerda a las conquistas de aquellos imponentes y legendarios castillos medievales donde la avalancha humana rompía puentes y murallas para vencer al lujoso feudo.

Gracias a los maravillosos aportes brindados por la microscopía electrónica y el microscopio de fuerza atómica que permite estudiar la morfología de las superficies celulares, el virus Influenza muestra filamentos y otras partículas pleomorfas que asientan sobre una superficie escarpada (2) Ello sumado a su condición esférica le permite rodar, friccionar, enlazar (filamentos!), adherirse, disolver y finalmente invadir a la célula huésped. Asombrosa indumentaria acompañada de pertrechos al mejor estilo de un "army ranger".

Por otro lado, sería impropio menoscabar los atributos de patogenicidad de este agente infeccioso. Que significa decir capacidad de vulnerar, invadir, infectar y liquidar. Habría que preguntarse si desde su engendro, el virus Influenza habrá tenido siempre esa destreza invasora. Por mi parte me siento incapaz de responder. Pero sí creo que su organizada estructura físico-química y su talentoso accionar, bien nos pueden explicar el comportamiento en el tiempo, sus variados e insólitos reservorios, las destempladas apariciones, su variada morbi-mortalidad, la impredecible permanencia ni bien debuta y hasta sus caprichosas ensaladas genómicas.

Analicemos ahora algunos de los recientes hallazgos vinculados, por un lado, con la capacidad que esgrime el organismo para hacer frente a la acción deletérea del virus y, por el otro, qué nuevas armas de virulencia aporta el agente infeccioso viral.

Sabemos que el epitelio respiratorio es el gran portón de ingreso del virus Influenza. Y lo comparo así porque es en toda su extensión donde este agente tiene, en mayor o en menor grado, plataforma de acceso. Lo importante es comprender que dicho epitelio posee el máximo organotropismo para aceptar (adherir) dicho agente debido a que en su superficie existe el máximo radar de reconocimiento: los "receptores de presentación" del virus. Así, entre otros, cabe mencionar a una proteasa protectora que se opone a la acción viral y que es reconocida como "Proteasa-activated receptor-2 (PAR-2)", ya descrita como responsable de la respuesta innata frente a las infecciones bacterianas (3). Estudios experimentales demostraron que la estimulación de tales receptores impide la replicación del virus Influenza A mediante la estrategia de producir cantidades de Interferón - gama. Esta citoquina se opone, entonces, al reclutamiento desmesurado de células de la cascada inflamatoria hacia los alvéolos pulmonares. En otras palabras, el organismo apela a un interesante mecanismo extinguidor de incendios no dejando que el virus ocasione una inflamación masiva que lesione por demás la arquitectura pulmonar. Aún así, cabe preguntarse hasta qué nivel de mitigación del proceso inflamatorio - patrimonio ineludible de todo animal de sangre caliente - se beneficia el individuo con este comportamiento singular. Tampoco puedo responder. Apenas me resta pensar que, al fin y al cabo, es la capacidad del organismo el que decide si cabe sobrevivir, más allá de toda intervención. ¿Algo que ver con la predicción maltusiana? Vaya uno a saber.

Por su parte el virus no se queda a la vera del camino. Sin amedrentarse sigue aportando lo suyo a través de nuevos determinantes de virulencia. Por ejemplo el hallazgo de una nucleoproteína identificada como NS1,

con acción multipotencial y procedente de una cepa altamente virulenta de influenza aviar ( 1918 H1 N1 y H5N1), la cual inoculada a la laucha blanca produce una grave alveolitis hemorrágica asociada a importante pérdida de peso corporal, disminución en el tiempo de vida y una masiva difusión del virus en el tejido pulmonar (4).

Es probable que esta proteína vulnere también la glándula suprarrenal ya que los investigadores mencionan como importante " el derrumbe de la respuesta de la inmunidad celular " Si bien son comprobaciones a partir de una experiencia realizada con cepa de influenza aviaria, considero válida su mención ya que genéricamente se trata de un virus con amplia potencialidad mutagénica. En este sentido es importante agregar que a través de la identificación de 15 aminoácidos de sustitución en dicha nucleoproteína, ella sería rectora de las mutaciones en el ciclo de vida del virus Influenza (5)

Recientes modelos experimentales, realizados en cobayos de laboratorio, han permitido valorar la acción patógena del virus sobre el aparato respiratorio en función de la concentración de partículas virales. Utilizando diferentes cepas se comprobó la máxima concentración de título viral a nivel de las células ciliadas de la mucosa nasal con producción de cargada secreción mucosa. En el tejido pulmonar, en cambio, los títulos eran moderados pero la respuesta inflamatoria marcada, con producción de severa alveolitis y consecutiva bronconeumonía. Hechos que señalan claramente al receptáculo rinosinusal como un importante fortín del agente infeccioso, además de vehiculizador de partículas virales (6).

Repararé algunos hechos interesantes relacionados con el correlato anatomoclínico. Aunque los registros de necropsias son escasos existen comprobaciones que ameritan comentarios. Un hecho constante ha sido el hallazgo de lesiones compatibles con el denominado Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo: daño alveolar masivo, engrosamiento septal, hiperplasia de neumocitos y presencia de membrana hialina eosinofílica. Evidencias que justifican el grave trastorno en la alveolo difusión y su consecuencia, la hipoxia . Estas lesiones se asociaron con bronquiolitis obliterante, neumonía, infiltración linfocítica y actividad linfoproliferativa. Por otro lado ciertos datos de laboratorio permitieron valorar el pronóstico evolutivo de estos pacientes a través de hallazgos importantes como la elevación conjunta en el suero de tres importantes enzimas: lactatodehidrogenasa, creatinfosfoquinasa y transaminasas. Es sabido que estas enzimas suelen verse a la circulación en distintas patologías: shock, miocarditis, nefropatías agudas, coagulación intravascular diseminada, SDRA, actividad intensa linfoproliferativa, necrosis celular de diversos tejidos del organismo, neoplasias diversas, síndrome acidótico, etc. (7) En consecuencia, la elevación importante y conjunta de estas tres enzimas representa un alerta evolutivo que ensombrece el pronóstico y puede anunciar el cercano óbito; tal como se verificó en los primeros casos fallecidos procedentes de Méjico.

Interesa agregar que en una serie de 185 pacientes sospechosos de Influenza internados en el Instituto de Enfermedades Respiratorias de México (INER), 12 de ellos confirmados y fallecidos por neumonía, se constató deterioro de la función renal (urea y creatinina elevadas, oliguria, disminución de la depuración de creatinina y elevación de la enzima creatinfosfoquinasa) en cerca del 50% esos casos. Considerando que una vía de eliminación del virus Influenza es el riñón, sería deseable profundizar estudios a través de la microscopía electrónica para establecer si el compromiso de este órgano es consecuencia de una supuesta falla multiorgánica, o bien debido a la fijación y actividad propia del virus.

Conviene tener muy presente que la complicación séptica (neumonía bacteriana, shock séptico) debe ser diferenciada y diagnosticada lo más precozmente posible. Ello puede lograrse a través del monitoreo de una sustancia reactante de fase aguda, la procalcitonina, Un aminoácido de larga cadena producido por los monocitos del hígado y por las células de aparente estirpe neuroendócrina presentes en el pulmón y en el intestino. Su aparición es precoz, facilita el diagnóstico presuntivo (tasa sérica >a 2 ng/mL), permite valorar el seguimiento y establece el pronóstico del suceso séptico.

Con frecuencia la causa de muerte se la atribuye a una " falla multiorgánica " Me pregunto: ¿qué debe entenderse como tal? Por simple asociación de ideas debe interpretarse que tal situación adversa anuncia el deterioro de las funciones específicas de varios órganos y aparatos de la economía con grave riesgo para la vida. Al respecto, quien haya asistido alguna vez a un paciente con tamaño compromiso orgánico habrá seguramente verificado, a través del monitoreo de diferentes indicadores funcionales, la existencia de alteraciones del equilibrio ácido base, de la función hepática, del nivel de perfusión sanguíneo, de la hemodinamia circulatoria, de la función renal, de la existencia de un Glasgow muy disminuido, de la producción en demasía de radicales oxidantes (radicales libres), etc. Un verdadero derrumbe psicofísico como consecuencia de la anoxia histotóxica universal, donde cada célula de la economía, cualquiera fuera su rango funcional, acaba por morir. Y muere sencillamente por falta de oxígeno. El shock séptico por microorganismos

Gram negativos, tras la injuria provocada por sus endotoxinas glucopolisacáridas, representa un ejemplo de falla multiorgánica bien conocido. Ahora bien, ¿por dónde comienza la agonía de la célula? , ¿Por cuál estructura se inicia el camino hacia la apoptosis definitiva? La biología molecular, apoyada por la microscopía electrónica, ha permitido establecer que dentro de la estructura de la mitocondria citoplasmática se " aloja la maquinaria necesaria para la respiración aeróbica y la formación de ATP ". Las membrana mitocondrial se halla constituida por proteínas que la tornan permeable a los iones calcio quienes son los genuinos " iniciadores de las actividades celulares " (8), siempre y cuando exista una concentración suficiente de oxígeno en el citoplasma que permita cumplir con el proceso oxidativo de la glucosa y proveer de suficiente energía a la célula. La mitocondria imita así a un vital y microscópico pulmón que garantiza la función respiratoria en cada célula de la gigantesca maquinaria humana. En consecuencia, si se imputa en la influenza como causa de muerte la falla multiorgánica, un probable mecanismo a tener en cuenta y que ameritaría profundizar el estudio, sería el siguiente: Se sabe que el virus influenza causa una intensa infiltración de macrófagos en el tejido pulmonar, situación que genera la producción de gran cantidad del radical libre óxido nítrico (ON). La quimiotaxia- de los monocitos hacia el pulmón inflamado tiene por objeto fagocitar y neutralizar al virus a expensas de la producción del radical libre dentro del citoplasma (9). Sucede que si la agresión pulmonar es muy grande, debido al propio virus pero todavía más si cabe una complicación bacteriana, resulta que el reclutamiento celular compartido entre macrófagos y otras células fagocíticas - incluidos los neutrófilos - en el tejido pulmonar, generará radicales libres más allá del umbral fisiológico, llevando a la autodestrucción tanto de los leucocitos como de las células del parénquima pulmonar. El agente homicida viral llevará así al organismo a su propio suicidio apoptótico! Para empeorar más las cosas, durante el shock séptico se ha comprobado una importante disfunción de la noble mitocondria a partir de la propia producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y óxido nítrico.

(10). El camino hacia el óbito por falla multiorgánica seguiría este camino:

a) importante difusión y replicación del virus, b) reclutamiento masivo de leucocitos, c) producción excesiva de radicales libres, d) aumento de la permeabilidad vascular, e) vasodilatación esplácnica, f) inhibición de la transmisión noradrenérgica, g) hipotensión arterial crítica, h) disminución de la perfusión de oxígeno hacia los tejidos, i) anoxia histotóxica, j) apoptosis, k) muerte celular.

Ahora resulta más comprensible entender por qué la administración precoz del oseltamivir, al inhibir precozmente a la neuroaminidasa viral, impide su replicación y todo el nefasto cortejo de acontecimientos que pueden conducir a la falla de la función pulmonar y del resto del organismo.(9)

Por supuesto que uno de los temas más debatidos gira alrededor de la oportunidad de administrar el agente antiviral. Cuando sí, cuando no. No creo necesario insistir con lo ya tan largamente debatido. Si bien a la fecha se aclaró mucho sobre el tema pienso que no está demás refrescar algunos conocimientos vinculados con la farmacocinética del producto más aconsejado: el oseltamivir.

Aceptemos que por variadas razones, durante el ejercicio de nuestra profesión, administramos no pocas veces medicamentos sin adentrarnos al conocimiento de su farmacocinética, interacciones y contraindicaciones. Admitamos también que los hemos utilizado, sobre todo agentes antiinfecciosos, por inseguridad o " por las dudas ". Actitud que en la situación que nos ocupa debe meditarse seriamente. En primer lugar porque en verdad somos y estamos en un país empobrecido donde ya hubo restricciones cuando el pánico empujó a pedir desorbitadamente la droga sin antes reflexionar sobre la oportunidad de su indicación. En segundo lugar, porque estamos frente a una emergencia sanitaria de la envergadura de una pandemia, donde existen " tironeamientos " del medicamento básico desde el exterior debido a que la demanda es necesariamente inusual. En tercer lugar porque el laboratorio de referencia y fabricante del producto en el país no puede acceder a una demanda local masiva e inconsulta. En cuarto lugar porque no existe experiencia sobre el empleo masivo del producto – que además y a ojos vista no se administra como está prescrito -, a pesar de la minuciosa descripción de su farmacología, farmacocinética, indicaciones, interacciones y contraindicaciones, todas ellas claramente elaboradas por el laboratorio respectivo. Finalmente, porque ya existen referencias bibliográficas de casos de resistencia a la droga.

Entonces, creo útil recordar brevemente las cualidades y alcances del oseltamivir. Se sabe que esta sustancia no produce su efecto farmacológico " per se " sino que oficia como pro droga. Debe ingerirse para que las esterases del intestino y del hígado la transformen en un metabolito activo. Es así como se logra un 75% de rendimiento de la sustancia primaria, de manera tal que si es tomada con los alimentos, ofrece las siguientes ventajas: rápida absorción asegurando en el lapso digestivo de 2 horas el máximo de transformación en metabolito activo y, además, una mejor tolerancia que si es ingerida fuera de las colaciones. Interesa señalar

que el metabolito se distribuye generosamente por la pituitaria nasal, traquea y pulmones, es decir concentra mejor donde existe carga viral (concentración histoespecífica) . Ahora bien ¿Cómo actúa el metabolito terapéutico? Directamente sobre la neuraminidasa viral inhibiendo su replicación e impidiendo su fuga al exterior. Es decir produce un " encarcelamiento " viral. Significa que el virus no puede salir, por lo tanto no puede difundirse reduciendo así su poder contaminante. Falta preguntarse ¿Con ello la unidad viral está líquida? o, ¿el golpe de gracia lo termina dando el sistema inmune del huésped (inmunidad célula dependiente) con la colaboración de la inmunidad humoral (anticuerpos neutralizantes) Ello sugiere aceptar que el paso definitivo hacia la recuperación del sujeto enfermo lo aseguraría el estado de su sistema inmune.

También resulta oportuno poner un poco de atención a los efectos colaterales que puede determinar el metabolito del mencionado antiviral: congestión nasal, tos, angina, fatiga , cefalea intensa, mareo, sensación vertiginosa, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y, particularmente entre los niños y adolescentes, convulsiones, confusión y conducta anormal. Es bueno tenerlos presente porque algunos de ellos son similares a los registrados en la clínica de esta virosis, de forma tal que si surgen pueden confundir con la evolución propia del padecimiento argumentando, además, fracaso terapéutico.

A partir del inicio de la pandemia, poco se ha enfatizado acerca de los criterios de valoración en el denominado primer nivel de atención. Es decir el modo de abordaje más adecuado allí donde no existe la contención de un mayor nivel de complejidad sanitaria. Allí donde el profesional de la salud precisa apelar a su conocimiento y destreza personales para decidir. Sea en un centro periférico de salud o en el rancho de una villa de emergencia. En situaciones donde muchas veces debe recurrir a su buen saber y entender, a sus sentidos y a su equilibrado criterio. Deberá entonces:

- a) Extremar el interrogatorio para rescatar posibles contactos familiares o laborales.
- b) Medir la temperatura corporal y valorarla si es superior a 38° C
- c) Observar minuciosamente la piel, mucosas y uñas para descartar la presencia de cianosis.
- d) Observar cómo respira el paciente y registrar su frecuencia respiratoria durante un minuto, repitiendo la determinación minutos después
- e) Realizar una semiología pulmonar detenida! Personalmente sugiero complementar la auscultación torácica con pañoleta, porque permite rescatar los ruidos graves
- f) Realizar una valoración del grado en el cual se halla comprometido el paciente, Sobre todo evaluar su capacidad psico-física.
- g) Impartir instrucciones que aseguren la higiene individual y del grupo familiar.

Me permito esta reflexión final: Frente a una emergencia ecológica (ej.: terremoto), social (ej.: pobreza extrema) o sanitaria ( ej.: epidemia) , es impostergable que el individuo, cualquiera sea su nivel social, proceda con la máxima voluntad, claro conocimiento y acerada decisión, pero sin dejar de prodigarse con generoso sentimiento patriótico. Porque frente a una tragedia colectiva todos, en cada uno de nosotros, cargamos con una puntual responsabilidad. El funcionario, a través de la acertada decisión política. Quien comunica, utilizando la ética y el profesionalismo que exigen la importante profesión de transmitir una noticia, limpia en el mensaje y sobre todo con sentido orientador y tranquilizante. Finalmente, el ciudadano, cuya participación radica en primero comprender y luego cumplir con todo aquello que ha de beneficiarlo y protegerlo.

Sólo se vencerá a este nuevo flagelo con inteligente estrategia y sano juicio. Es lo que creo corresponde hacer frente a desafíos como el que nos toca. Hoy y aquí, o en cualquier lugar de la tierra, no cabe resignarse a nada. Resignarse, decía el gran escritor Honoré de Balzac, es un suicidio cotidiano. Me queda apenas por agregar: vencer a la adversidad es cualidad de los fuertes de espíritu. Aceptarla, apenas atributo de los medrosos.

#### **Citas bibliográficas**

- 1- Knez Violeta. Familia Orthomixoviridae. Capítulo 8. pag.:163 En Virología Médica. Carballal G, Oubiña J . Tercera Edición, Año 1998 Editorial El Atene. Buenos Aires
- 2- Liu YF, Hu KX, Hong YJ et al. Study on morphology of Influenza virus A by atomic force microscopy . Bing Du Xue Bao 2008 jun ; (2): 106-10
- 3- Khoufache K, LeBouder F,Morello E. et al.: Protective role for protease-activated receptor-2 against influenza virus pathogenesis via an IFN-gamma-dependent pathway. J. immunol. 2009 jun 15 ; 182 (12): 7795-802
- 4- Jackson D, Hossain MJ, Hickman D, et al. A new virus influenza virulence determinant the NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity. Proc. Natl Acad Sci USA 2008 Mar 18: 105(11) 4381-6
- 5- Li Z Watanabe T, Hatta M, Watanabe S, Nanbo A, et al.: Mutational analysis of conserved amino acids in influenza A virus nucleoprotein. J Virol. 2009 May ; (9): 4153-62.
- 6- Tang X, Chong KT. Histopathology and growth kinetics of influenza virus (H1N1and H3N) in the upper and lower airways of guinea pigs. J Gen Virol. 2009 Feb; 90 ( Pt 2) : 386- 91.
- 7- Balcells. La Clínica y El Laboratorio. J.M. Prieto Valtueña. 20 Edición 2006 Masson
- 8- Peral Carp. Biología Celular y Molecular. Capítulo 5: La Mitocondria y la Respiración Aeróbica. Pag. 197. Cuarta Edición. 2006. Mc Graw Hill
- 9- Kacergius T, Ambrozaitis A, Deng Y, et al.: Neuroaminidase inhibitor reduce nitric oxide production in influenza virus infected and gamma interferon-activated RAW 264.7 macrophages. Pharmacol Rep. 2006 Nov-Dec; 58(6) 924-30
- 10- Victor M Victor, Milagros Rocha, Juan V Espulgues and Monica De la Fuente. Role of Free Radical in Sepsis: Antioxidant Therapy. Current Pharmaceutical Design, 2005. 11, 3141-3158.