



El cuadro clínico y laboratorio

Tanya Orizaga Franco,¹ María de Jesús R. Rosas Romero,² Jaime Eduardo Morales Blanhir³

RESUMEN. La influenza aviar es causada por virus tipo A altamente patogénicos, transmitidos por aves de granja y algunas aves silvestres y migratorias, lo que resulta en un alto riesgo para la salud pública global. En humanos la replicación viral es prolongada, y el virus puede detectarse en muestras nasofaríngeas con una media de 6.5 días, la replicación es en menor cuantía en la nasofaringe a la presentada con virus de influenza que infectan comúnmente al humano, y por tanto se deben realizar estudios de replicación viral en el tracto respiratorio bajo. Los síntomas iniciales en la mayoría de los pacientes han sido fiebre mayor de 38 °C, y un síndrome equiparable a influenza común, con síntomas de la vía respiratoria baja. Los síntomas de vías respiratorias altas son poco comunes. Se ha reportado en el inicio temprano de la enfermedad: diarrea, vómito, dolor abdominal, dolor pleurítico, hemorragia nasal y de mucosas. Las pruebas antigenicas rápidas son poco sensibles, y el diagnóstico confirmatorio requiere de la realización de pruebas de laboratorio sofisticadas, realizadas en un centro autorizado por la Organización Mundial de la Salud.

Palabras clave: Influenza aviar, hallazgos clínicos, evolución, hallazgos de laboratorio, diagnóstico virológico.

ABSTRACT. The avian influenza is caused by highly pathogenic virus A, transmitted from particularly farmer birds, pigs and poses a high risk for global public health. In humans the viral replication is prolonged, the virus could be detected in nasopharyngeal isolates for a median of 6.5 days, nasopharyngeal replication is less than in human influenza, and studies of low respiratory tract replication are needed. The initial symptoms in most patients have been high fever more than 38 °C, and influenza like illness with lower tract respiratory symptoms. Upper respiratory symptoms are present only sometimes. Also have been reported, diarrhea, vomiting, abdominal pain, pleuritic pain, and bleeding from the nose and gums have also been reported early in the course of illness. Commercial rapid antigen test are insensitive, and confirmatory diagnosis requires sophisticated laboratory support by an authorized World Health Authorized center.

Key words: Avian influenza, clinical features, outcome, laboratory findings, virologic diagnosis.

La infección a humanos por el virus de la influenza aviar AH5N1 se describió por vez primera en 1997, con un brote en Hong Kong, subsecuentemente, se han descrito infecciones con cepas menos virulentas, H9 y H7 en el Reino Unido, Nueva Zelanda, EUA y Canadá.

El brote de influenza aviar H5N1 más reciente en humanos, y la aparente endemia de este subtipo se originó en las granjas del Suroeste de Asia, con su expansión hacia otras partes del mundo, las aves migratorias y en menor cuantía el tráfico de especies asiáticas de aves, presenta el riesgo de globalización de la enfermedad.

La influenza aviar AH5N1 difiere en muchos sentidos de la influenza provocada por otros virus de influenza

comunes, incluyendo la ruta de transmisión, severidad clínica, patogenia, y la respuesta al tratamiento, ya que el cuadro inicial es inespecífico, la historia clínica detallada, viajes recientes, y el conocimiento de actividad viral en animales es esencial.¹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los aspectos clínicos de la influenza AH5N1 en humanos que se han descrito, están basados en la experiencia obtenida con pacientes hospitalizados. En ellos se ha observado con frecuencia la presencia de enfermedad leve (influenza común) infecciones (como conjuntivitis, diarrea), y en casos más agudos la presentación de encefalopatía y gastroenteritis; la mayoría de los pacientes en los que se presenta son sujetos sin enfermedad alguna, incluyendo todos los grupos de edad: niños, jóvenes o adultos.²

INCUBACIÓN

El periodo de incubación de la influenza aviar AH5N1 puede ser de la misma duración que el de otras influenza humanas conocidas. En los casos reportados en 1997

¹ Residente Cardioneumología.

² Co-Investigador Cardioneumología.

³ Profesor Titular del Curso Cardioneumología.

Departamento de Neumología, INNSZ

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir. Departamento de Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición «Salvador Zubirán». Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000, México, DF. México

en Hong Kong, el periodo de incubación ocurrió de dos a cuatro días después de la exposición;³ reportes recientes indican intervalos similares pero con rangos por arriba de ocho días. Los intervalos de caso a caso, en familias y grupos, generalmente han sido de 2 a 5 días, aunque el límite superior ha llegado a ser de 8 a 17 días.

SÍNTOMAS

La mayoría de los pacientes han iniciado con fiebre alta (temperaturas de más de 38 °C) y un padecimiento parecido al de la influenza común, con síntomas del tracto respiratorio bajo. Los síntomas del tracto respiratorio alto sólo se presentan en algunas ocasiones. Al contrario de los pacientes con infecciones por virus de la influenza A (H7), los pacientes infectados con subtipos de influenza AH5N1 rara vez se presentan con conjuntivitis.

La enfermedad puede cursar con diarrea, vómito, dolor abdominal, dolor pleurítico, sangrado nasal y de las mucosas. Lo más común es la presentación de diarrea acuosa sin sangre o cambios inflamatorios, y suele preceder a los síntomas respiratorios por una semana. En un reporte se describieron dos pacientes que se presentaron con encefalopatía y diarrea sin síntomas respiratorios (*Cuadro 1*).

Las manifestaciones en el tracto respiratorio bajo se desarrollan en el transcurso temprano de la enfermedad, así como en el cuadro de presentación. La disnea se desarrolla cinco días después del inicio de la enfermedad, la insuficiencia respiratoria, taquipnea, y los estertores inspiratorios son un hallazgo común. La producción de

esputo es variable y en algunas ocasiones sanguinolenta. Casi todos los pacientes presentan clínicamente o aparentemente neumonía. Los cambios radiográficos incluyen cambios difusos, multifocales o infiltrados algodonosos, o intersticiales, y consolidación segmental o lobular con broncograma aéreo.⁴

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Dentro de los estudios de imagen a realizar está efectuar una placa simple de tórax con el objeto de buscar si existe la presencia de cambios difusos, multifocales, infiltrados algodonosos, o intersticiales. Consolidación segmental o lobular con broncograma aéreo.⁴

Las anomalidades radiográficas se presentan con una media de 7 días después de la fiebre; en un estudio se encontró un rango de 3-7 días.⁵ En la ciudad de Ho Chi Minh, en Vietnam, la anomalidad más común al ingreso fue la consolidación multifocal, envolviendo al menos 2 zonas. El derrame pleural es un hallazgo poco común.

La progresión a falla respiratoria se ha asociado con la presencia de infiltrados bilaterales, difusos, en vidrio desplumado y manifestaciones del síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA.⁵ En Tailandia el tiempo medio de progresión desde el inicio de la enfermedad al SDRA fue de 6 días con un rango de 4 a 13 días. Se ha reportado comúnmente la falla orgánica múltiple con datos de falla renal o compromiso cardíaco en algunas ocasiones, incluyendo dilatación cardíaca y taquiarritmias supraventriculares (*Cuadro 2*).

Cuadro 1. Características clínicas de infecciones y brotes por virus de influenza aviar en humanos.

	EUA 1980(12)	Reino Unido 1995 (13)	Hong Kong 1997 (15-16)	Hong Kong 1999 (16)	Hong Kong 2003 (17)	Nueva Zelanda 2003 (18)	Suroeste Asiático 2003 (19)	Canadá 2004 (20)
Fuente de infección	Aves marinas	Aves	Aves	Aves	Aves	Aves	Aves	Aves
Agente etiológico	A/H7N7	A/H7N7	A/H5N1	A/H9N2	A/H5N1	A/H7N7	A/H5N1	A/H7N3
Número confirmado de casos en humanos	3	1	18	2	2	89	133	2
% mortalidad	0	0	6 (33.3%)	0	1 (50%)	1	68 (51.1%)	0
Síndrome clínico	Conjuntivitis	Conjuntivitis	Resfriado común, neumonía	Resfriado común	Neumonía, resfriado común	Conjuntivitis, resfriado común, neumonía	Resfriado común, neumonía, diarrea, encefalitis	Conjuntivitis, resfriado común

Modificado de CHEST 2006;129:156-168.²

Cuadro 2. Presentación y evolución entre pacientes con influenza aviar confirmada AH5N1.

Epidemiología	Hong Kong 1997 (N = 18)	Tailandia 2004 (N = 17)	Vietnam 2004 (N = 10)	Ho Chi Min 2005 (N = 10)	Camboya 2005 (N = 4)
Edad					
Media	9.5	14	13.7	19.4	22
Rango	1-60	2-58	5-24	6-35	8-28
Sexo masculino	8 = 44%	9 = 53%	6 = 60%	3 = 30%	1 = 25%
Tiempo de exposición al inicio del síndrome	Desconocido	4	3	Desconocido	Desconocido
Rango		2-8	2-4		
Familiares seropositivos		1	2	1	1
Exposición a animales de granja enfermos	11/16 (70%) Visitaron mercado de aves	14/17 (82%)	8/9 (89%)	6/6 (100%)	3/4 (75%)
Duración de la enfermedad	3	Desconocido	6	6	8
Rango	1-7 días		3-8	4-7	5-8
PRESENTACIÓN CLÍNICA					
Fiebre	17/18 (94%)	17/17 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	4/4 (100%)
Cefalea	4/18 (22%)	—	—	1/10 (10%)	4/4 (100%)
Mialgia	2/18 (11%)	9/17 (53%)	—	2/10 (20%)	—
Diarrea	3/18 (17%)	7/17 (41%)	7/10 (70%)	—	2/4 (50%)
Dolor abdominal	3/18 (17%)	4/17 (24%)	—	—	2/4 (50%)
Vómito	6/18 (33%)	4/17 (24%)	—	1/10 (10%)	—
Tos	12/18 (67%)	16/17 (94%)	10/10 (100%)	—	—
Expectoración	—	13/17 (76%)	5/10 (50%)	3/10 (30%)	—
Odinofagia	4/12 (33%)	12/17 (71%)	—	—	1/4 (25%)
Rinorrea	7/12 (58%)	9/17 (53%)	—	—	—
Disnea	11/18 (61%)	13/17 (76%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	—
Infiltrados pulmonares	11/18 (61%)	17/17 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	4/4 (100%)
Linfopenia	11/18 (61%)	7/12 (58%)	—	8/10 (80%)	1/2 (50%)
Trombocitopenia	—	4/12 (33%)	—	8/10 (80%)	1/2 (50%)
Aminotransferasas aumentadas	11/18 (61%)	8/12 (67%)	5/6 (83%)	7/10 (70%)	—
EVOLUCIÓN					
Falla respiratoria	8 (44%)	13 (76%)	9 (90%)	7 (70%)	4 (100%)
Falla cardiaca	—	7 (41%)	—	—	—
Falla renal	4 (22%)	5 (29%)	1 (10%)	2 (20%)	—
Tiempo de inicio de la enfermedad a la muerte (días)					
Media	23	12	9	12.8	8
Rango	8-29	9-30	4-17	4-21	6-10
Muertes %	6 (33%)	12 (71%)	8 (80%)	8 (80%)	4 (100%)

Modificado de NEJM 2005;353:1374-85.⁴

MORTALIDAD

El índice de defunciones entre los pacientes hospitalizados ha sido alto, probablemente la mortalidad total es mucho menor. En contraste con 1997, cuando la mayoría de las defunciones ocurrieron en pacientes mayores de 13 años, las infecciones recientes por el virus de la in-

fluenza aviar H5N1, ha causado alta tasa de mortalidad entre niños y adultos jóvenes, el índice de mortalidad fue de 89% entre los menores de 15 años en Tailandia. La muerte se acentuó en un periodo de 9 a 10 días después del inicio de la enfermedad con un rango de 6-30 días, y la mayoría de los pacientes fallecieron de falla respiratoria progresiva (*Cuadro 2*).

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO

En este rubro tenemos las siguientes poblaciones.

Población de alto riesgo

En la actualidad está bien definido que las poblaciones que la constituyen y por ende se deben investigar es:

- Sujetos con infección confirmada con H5N1, familiares, contactos cercanos de pacientes con alta sospecha, así como la exposición potencial a un ambiente común o fuente contaminada.

Grupos con riesgo moderado

- Personal involucrado en el manejo de animales enfermos o en la descontaminación de ambientes (incluyendo granjas y rastro de aves, si los dispositivos de protección personal no han sido utilizados apropiadamente).
- Individuos con exposición cercana no protegida a animales enfermos, muertos e infectados con el virus H5N1 o en aves, en particular las que han sido directamente implicadas en casos de contagio humano.
- Personal de salud en contacto cercano con pacientes con alta sospecha o infección confirmada por H5N1, por ejemplo durante la intubación orotraqueal, la succión de secreciones, en la administración de drogas nebulizadas, y en el manejo inadecuado de fluidos corporales sin ninguna o ineficiente protección. Des-

de luego incluye personal de laboratorio que manipule muestras orgánicas contaminadas.

Grupos de bajo riesgo

- Trabajadores de salud en contacto con el paciente infectado con H5N1 a una distancia mayor de 1 metro, y sin contacto directo con material infeccioso.
- Personal involucrado en el manejo de animales enfermos o en el saneamiento de áreas afectadas (incluyendo hábitat de éstos), utilizando equipo de protección adecuado.

LABORATORIO

Dentro de las pruebas de laboratorio de rutina que nos proporcionan datos útiles tenemos:

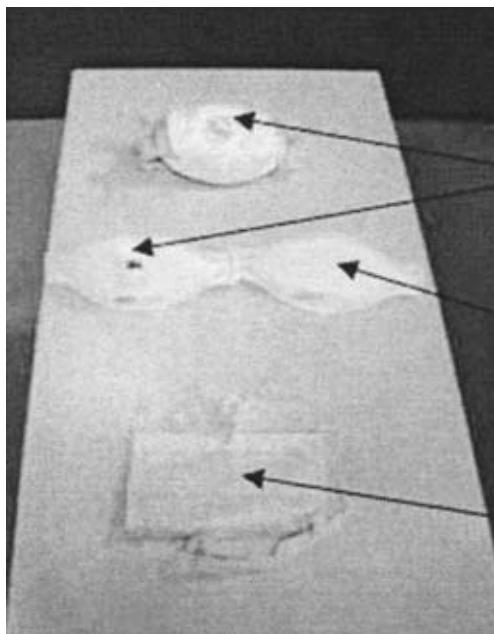
Biometría hemática, que nos informa acerca de la presencia de leucopenia a base de linfocitos, así como de trombocitopenia, que va de grave a moderada.

Las pruebas séricas nos informan que las enzimas hepáticas están moderadamente elevadas, también se puede presentar aumento de creatinina.

Necesario es comentar que existen en el mercado pruebas rápidas con antígenos que ayudan en el diagnóstico de la influenza, y son:

Near-patient test para influenza (Nicholson, Word & Zambon, 2003).

Inmunofluorescencia: Es un método muy usado, y sensible para el diagnóstico de la influenza A y B, y otros 5



Respiradores de partículas con válvulas

Sin válvulas

Mascarilla quirúrgica



virus respiratorios clínicamente importantes. (Lennette & Schmidt, 1979).

El método inmunoenzimático (ELISA) para nucleoproteína de influenza A.

Sin embargo, ellas tienen un pobre valor predictivo negativo y una especificidad nula para la influenza AH5N1, por lo que en concreto, la identificación de laboratorio del virus de influenza A se confirma por:

La detección del RNA viral en muestras de vías respiratorias ofrece la mayor sensibilidad (Fouchier et al., 2000; Lee & Suárez, 2004).

Desde luego se debe tener en cuenta que la prueba estará supeditada a la metodología empleada.

Para la obtención de la muestra de vías respiratorias es necesario obtener la muestra en los primeros 3 días del inicio de los síntomas.

Descripción de la toma de las muestras

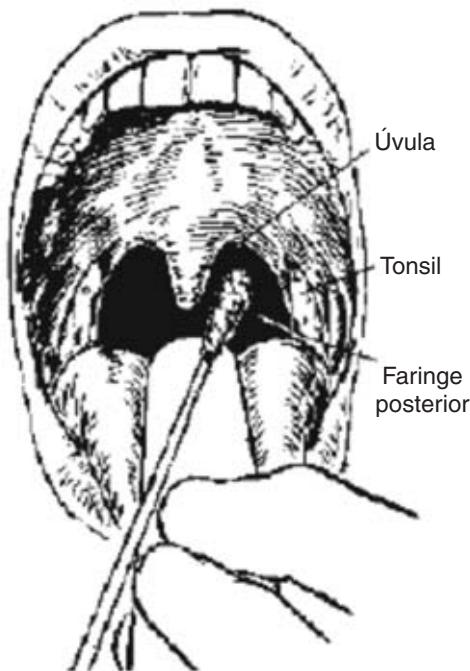
La toma de aspirado nasofaríngeo: ésta puede llevarse a cabo en el área clínica, utilizando el equipo de protección adecuado, cubrebocas con filtros de alta seguridad, éstos son 99.7% eficientes en remover partículas de 0.3 micras de diámetro, cuando no estén disponibles es aceptable que se utilicen mascarillas básicas. Éstas no son suficientes cuando se producen aerosoles. También deben utilizarse: guantes, bata, lentes de protección, gorro quirúrgico. Se indica al paciente se coloque de frente con la espalda recta, se introduce por la narina derecha, una

sonda de aspiración conectada a una fuente de succión que va a una trampa colectora, donde queda la muestra y se almacena, para posteriormente ser enviada al laboratorio autorizado por la OMS. Toda manipulación de muestras y pruebas diagnósticas debe llevarse a cabo bajo medidas estándar de bioseguridad, para lo que se hace necesario e indispensable consultar las guías de la OMS.⁶

La toma de muestra orofaríngea, es el segundo procedimiento en importancia, para llevarlo a cabo es necesario hacer hincapié en las recomendaciones de protección, ya que pueden generarse aerosoles, secreciones y difusión



Toma de aspirado nasofaríngeo.



Toma de muestra orofaríngea.

sión de gotas salivales, por la molestia provocada al momento de toma de la muestra.⁷

Cualquier muestra con un resultado positivo utilizando los abordajes ya mencionados para la identificación de un virus A o sospechosos de influenza aviar, deben ser también analizados y verificados por un centro de referencia acreditado por la OMS.⁸

Los laboratorios que tienen la capacidad para realizar la identificación de los subtipos de la influenza aviar son los centros designados para el propósito mencionado, en caso de no contar con la metodología adecuada:

1. Envíe las muestras o virus aislados a un centro nacional de influenza o a un laboratorio de referencia aprobado por la OMS para su identificación y caracterización.
2. Informe a la oficina de la OMS en su país o a la oficina regional de la OMS HQ influenza global.⁹

CONCLUSIONES

La presentación clínica de la infección por virus de influenza aviar, es inespecífica, por lo que el diagnóstico debe realizarse basándose en la información epidemiológica del área y siempre sospecharse cuando existan casos de aves de corral enfermas en ese lugar.¹⁰ En México se puede acudir al INDRE y a otros centros citados en el Plan de Emergencia.¹¹ Se puede acceder a ellos entrando en la página de la Secretaría de Salud.¹¹

A pesar del reciente progreso en el conocimiento de la epidemiología, historia natural de la influenza aviar, el manejo en los humanos es incompleto y es necesaria la coordinación en la investigación clínica y epidemiológica internacional entre las instituciones, cuando se sospechen casos de influenza aviar.

En México no existe influenza aviar de alta patogenicidad. México cuenta con una Campaña Nacional Contra la Influenza Aviar, regulada por la Norma Oficial Mexicana NOM-044-ZOO-1995. Los avicultores, los gobiernos estatales y la SAGARPA mantienen una vigilancia rutinaria de la influenza aviar, al igual que de otras enfermedades de las aves, la cual consiste en la recolección de muestras de suero y órganos para su análisis en el laboratorio. La SAGARPA cuenta con personal altamente calificado para atender cualquier caso sospechoso de influenza aviar u otras enfermedades de las aves. De acuerdo a la normatividad vigente, debe **notificarse inmediatamente** a las autoridades de la SAGARPA (Delegación y Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa

y otras enfermedades exóticas de los animales-CPA-) cualquier caso sospechoso de influenza aviar o la presencia de mortalidad en aves silvestres. La SAGARPA colabora con la Secretaría de Salud en la elaboración de los Planes Estatales y Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza.¹²

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Recommended laboratory test to identify avian influenza A virus specimens from humans. WHO Geneva. June 2005 <http://www.who.int/csr/disease/influenzanetwork/en/index.html>.
2. Wong SSY, Yuen KY. Avian Influenza Virus Infections in Humans CHEST 2006; 129: 156-168.
3. Chotpitayasanondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-9.
4. John HB, Jeremy FD, Frederick GH. Avian Influenza A (H5N1) infection in Humans. The Writing committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. NEJM 2005; 353: 1374-85.
5. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998; 351: 467-71.
6. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of human infected by influenza A (H5N1). February 20, 2004. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/humanspecimens/en/index.html.
7. World Health Organization. WHO interim guidelines Standard laboratory biosafety guidelines. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/handlingspecimens/en/index)
8. World Health Organization. WHO interim guidelines. «national reference laboratory». <http://www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/index.html>.
9. Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans. WHO Geneva. June 2005 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/index.htm http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtest/en/index.html http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/definition2006_08_29/en/index.html http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidance_sharing_viruses_specimens/en/index.html
10. WHO/CDS/EPR/ARO/2006.1.
11. Secretaría de Salud. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. Secretaría de Salud-México 2006. www.salud.gob.mx
12. Vigilancia de la influenza aviar. Circular de emergencia emitido por la SAGARPA <http://www.cucba.udg.mx/influenza/panel.htm>.