



Influenza aviar; una nueva pandemia

Ana Teresa Cantú Ruiz,¹ María Teresa Bourlon de los Ríos,² Sergio Coronado Ávila,¹ Jesús Alonso Elías Escobar Ramírez,¹ Mauricio Alejandro García López,¹ Francisco Daniel Gómez Sámano,¹ Miguel Ángel Gómez Sámano,² Edgar González Echeverría,¹ Diana Lammoglia Alatraste,¹ Francisco Javier Rodríguez Nagore,¹ Ana Lorena Oñate Ramírez,¹ Andrés de Jesús Sosa López,¹ Eduardo Quintos Castelán,¹ Marino Fernández Marino,³ Jaime Eduardo Morales Blanhir⁴

RESUMEN. Introducción: En los últimos 300 años han ocurrido 10 pandemias causadas por virus de influenza, con un promedio de una cada 33 años.

Epidemiología: El virus de influenza A H5N1 es el subtipo más virulento de una lista amplia de virus aviares altamente patógenos que han emergido en los últimos años.

Virología y fisiopatología: Cabe resaltar que aunque el H5N1 aún no es capaz de lograr una transmisión eficiente de humano a humano su genoma podría transformarse para ser la fuente de la siguiente pandemia ocasionada por influenza; un evento que podría matar a millones de personas.

Cuadro clínico: La infección por influenza aviar se caracteriza por una afección febril respiratoria (por lo menos de 38°C) con leucopenia o linfopenia, trombocitopenia y altos niveles de aminotransferasas, así como hiperglicemia. La fiebre es el síntoma de mayor presentación, así como el síndrome gripal con infección de las vías aéreas bajas.

Diagnóstico: El método estándar de oro sigue siendo aún el cultivo positivo para el virus H5N1 en células de riñón canino con Madin-Darby, o un saco alantoides de pollo inoculados con un espécimen correctamente recolectado.

Tratamiento El tratamiento de la infección consiste en administrar oseltamivir (*Tamiflu*) 75 mg oral, 2 veces al día por 5 días y zanamivir (*Relenza*) 10 mg inhalados dos veces al día por 5 días.

Conclusiones: La influenza aviar podría estar «preparándose» una vez más para ser la protagonista de una pandemia que podría ocasionar millones de decesos, como lo hemos comprobado a través de la historia.

Palabras clave: Influenza aviar, virus H5N1, pandemia, Madin-Darby, oseltamivir, zanamivir.

ABSTRACT. Introduction: In the last 300 years have happened 10 pandemics caused by virus of influenza, with an average of one every 33 years.

Epidemiology: The influenza A H5N1 is the most virulent subtype of an ample list of highly pathogenic avian viruses that has emerged in the last years.

Virology and physiopathology: It is remarkable that although H5N1 is not yet capable of making an effective human to human transmission; its genome could transform to become the source of the next human pandemic caused by influenza viruses, an event that could kill millions of persons.

Medical profile: The infection by avian influenza is characterized by a febril respiratory affection (at least 38°C) with leucopenia, lymphopenia thrombocytopenia and high levels of aminotransferases as well as hyperglycemia. Fever is the most common symptom as well as flu syndrome with infection of lower airways.

Diagnosis: The gold standard diagnostic method is still the positive culture for the H5N1 in canine kidney with Madin-Darby or a chicken allantoid innoculated with a well recollected specimen.

Treatment: The treatment of the infection consists of administering Oseltamivir (Tamiflu) 75 mg oral, 2 times a day for 5 days and Zanamivir (Relenza) 10 mg inhaled twice a day for 5 days.

Conclusions: Influenza could be «preparing itself» once again to become the protagonist of a pandemic that could cause million of deceases, as we have verified it through history.

Key words: Avian influenza, H5N1 virus, pandemia, Madin-Darby, oseltamivir, zanamivir.

¹ Estudiantes de Pregrado. Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. Ciudad de México.

² Pasante de Servicio Social. Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. Ciudad de México.

³ Coordinador de 3° y 4° Año. Escuela de Medicina. Universidad Panamericana. Ciudad de México.

⁴ Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Marino Fernández Martínez

Escuela de Medicina. Universidad Panamericana México, D.F.

E-mail: mfernand@mx.up.mx Tel. 5482-1700 Ext. 5689

INTRODUCCIÓN

Origen de la gripe aviar

La influenza es una zoonosis de los cerdos, pájaros, caballos y humanos; probablemente existió entre los mamíferos y pájaros desde épocas antiguas, mientras los animales fueron domesticados y las poblaciones humanas crecieron y se concentraron en centros urbanos, la transferencia de influenza desde los animales a los humanos es fácil de imaginar.¹ Cabe recordar que la influenza es una enfermedad estacional que ocurre en los meses invernales.²

En los últimos 300 años han ocurrido 10 pandemias causadas por virus de influenza, con un promedio de una cada 33 años. Éstas fueron causadas por el H1N1 en 1918 y 1977, el H3N2 en 1968, el H2N2 en 1957, posiblemente el H3N8 en 1900 y el H2N2 en 1889.^{3,4}

EPIDEMIOLOGÍA

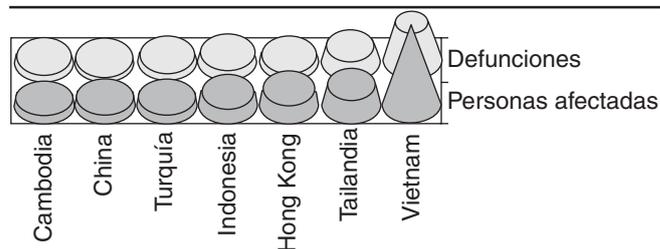
El virus de la influenza A H5N1 es el subtipo más virulento de una lista amplia de virus aviares altamente patógenos que hayan emergido en los últimos años. El subtipo H9N2 circuló en Asia en 1998, 1999 y 2003. El H7N7 causó 89 infecciones humanas en Holanda causando una muerte.^{5,6} Cualquiera de estas variedades podría mutar en un virus capaz de causar la siguiente pandemia humana de influenza, pero aún el H5N1 es el más peligroso.⁵

El subtipo H5N1 emergió por vez primera como una amenaza a la salud pública en 1997 en Hong Kong,⁷ 18 personas fueron hospitalizadas, 6 de las cuales fallecieron, la infección fue transmitida de aves a humanos. En el 2003, dos casos de infección (H5N1) ocurrieron entre miembros de una familia que habían viajado a China, uno de ellos murió.^{5,3}

El modo en que estas personas quedaron infectadas es incierto.³ En el 2004 y 2005 El H5N1 volvió a atacar en Tailandia infectando a 22 personas, con el deceso de 14 de ellas, en Vietnam infectó y atacó a 93 personas, con el deceso de 42, en Indonesia infectó a 13, con el deceso de 8,^{5,8} en Cambodia infectó a 4, con el deceso de 4 y en China infectando a 5 con el deceso de 2 personas. En el 2006 doce pacientes fueron infectados (8 confirmados por la OMS) en Turquía de los cuales 4 murieron.⁹ El virus después migró hacia Rusia y se expandió hacia Europa y varias naciones africanas. Las infecciones humanas por el H5N1 en el 2006 han declinado pero esto podría cambiar en cualquier momento. Por último, otro subtipo el H10N7 infectó a 2 personas en Egipto, ninguna de las cuales murió⁵ (*Cuadro 1 y Figura 1*).

Cuadro 1 y Figura 1. Personas afectadas y decesos causados por el virus de la influenza aviar.

País	Personas afectadas	Defunciones
Cambodia	4	4
China	5	2
Turquia	8	4
Indonesia	13	8
Hong Kong	18	6
Tailandia	22	14
Vietnam	93	42



VIROLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los virus de la influenza A, B y C (el A y B son los encargados de infectar humanos, siendo el A más común y más virulento),² pertenecen al género de los *Orthomyxoviridae*, virus de RNA con sentido negativo con genoma fraccionado, el cual contiene 8 segmentos de RNA que codifican para 11 proteínas, entre ellas la hemaglutinina y la neuraminidasa, de las cuales existen 16 tipos de hemaglutinina (H1 a H16) y 9 tipos de neuraminidasa (N1 a N9).^{2,10} Las fallas en la RNA polimerasa y la presión selectiva de la inmunidad del huésped son los factores que llevan a las mutaciones y cambios en la antigenicidad del virus.¹⁰ Todas las combinaciones posibles de los 16 tipos de hemaglutininas y los 9 de neuraminidasas se pueden encontrar en las aves acuáticas, aunque H1, H2 y H3 y N1 y N2 se encuentran comúnmente en el humano con influenza.¹⁰

La hemaglutinina media la unión y la entrada del virus a las células del huésped uniéndose a los receptores de ácido siálico, preferentemente al que está unido a la galactosa por uniones α -2,6 que son el tipo principal encontrado en las células del tracto respiratorio superior humano y que son reconocidas principalmente por los virus humanos, mientras que el tipo encontrado en las aves (en su tracto gastrointestinal; uniones α -2,3) se localiza preferentemente en los bronquiolos respiratorios y alveolos humanos.^{11,12} Además; la hemaglutinina es responsable de impedir la respuesta humoral al neutralizar anticuerpos (*Figura 2*).¹ La transmisión animal-humano se ha demostrado en las personas que están expuestas a heces infectadas y a la ingesta de carne contaminada de

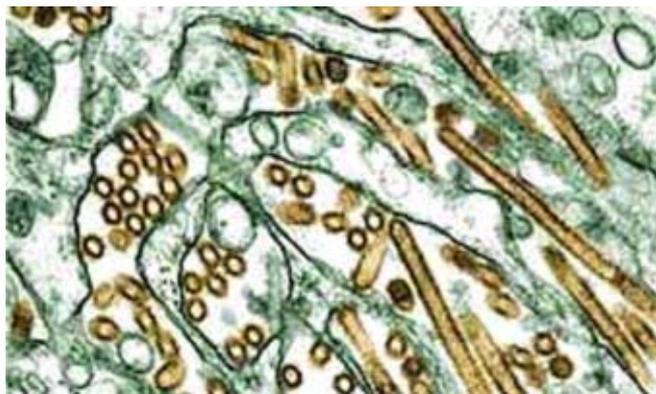


Figura 2. El virus de la influenza H5N1. Adaptado de CDC/C. Goldsmith, J. Katz, and S. Kaki.

aves (incluyendo los patos). Otras formas incluyen la ingestión de agua contaminada (puede ser al nadar en agua sucia), o por inoculación directa intranasal o conjuntival, así como la infección por las manos con fomites infectados.^{13,14} Cabe resaltar que aunque el H5N1 aún no es capaz de lograr una transmisión eficiente de humano a humano⁷ (sólo ha sido probada una posible transmisión de humano a humano en Tailandia en el 2004⁶ y otros estudios reportan un caso de transmisión hijo-madre y de un paciente vietnamita-enfermera);¹⁴ su genoma podría transformarse para ser la fuente de la siguiente pandemia ocasionada por influenza.⁷

Dado su genoma fraccionado, puede ocurrir el intercambio de genes si dos subtipos de virus de influenza infectan la misma célula. Entonces, si el subtipo humano H3N2 y el aviar H5N1 co-infectaran al humano, o a cualquier mamífero, este evento podría producir un nuevo subtipo H5N2, capaz de ser transmitido eficientemente de humano a humano.¹⁰ Los virus de influenza aviar generalmente no se replican correctamente en seres humanos, incluso después de infección experimental.^{15,16}

CUADRO CLÍNICO

El periodo de incubación del H5N1 es mayor que el de los otros tipos de influenza, se han reportado casos en que ocurre a los 2 a 4 días después de la exposición.^{14,17} Reportes recientes indican intervalos de 8 a 10 días.^{14,18} La infección por influenza aviar se caracteriza por una afección febril respiratoria (por lo menos de 38°C) con leucopenia o linfopenia, trombocitopenia y altos niveles de aminotransferasas, así como hiperglicemia. Los síntomas comienzan después de 2 a 5 días de la exposición, un poco más tarde que los virus de influenza humanos.^{5,10,14,18} En los enfermos graves, puede haber una exacerbación de la debilidad general. La fiebre fue el síntoma de mayor

presentación, así como el síndrome gripal con infección de las vías aéreas bajas¹⁹ y, con menor frecuencia, infección de la vía aérea superior.¹⁴

Las manifestaciones iniciales son de neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad semejante a la influenza (ESI), infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, conjuntivitis (sobre todo en el subtipo A H7N7 y más raro en H5N1), faringitis, gastroenteritis, diarrea, vómito y dolor abdominal, encefalitis aguda con convulsiones y alteraciones de la conciencia, SARS, síndrome de disfunción orgánica múltiple¹⁰ entre ellas insuficiencia renal y taquiarritmias supraventriculares así como dilatación cardíaca. Otras complicaciones incluyen neumotórax, pancitopenia y choque séptico sin bacteremia documentada.¹⁴ El síndrome de Reye reportado en un niño (al administrarse ácido acetilsalicílico, aunque también puede ocurrir en adultos con menor frecuencia).¹⁰ Dolor pleurítico, y datos de sangrado de nariz y encías, disnea, taquipnea y estertores respiratorios son otras manifestaciones que se pueden presentar. El esputo suele ser variable a veces contiene sangre.¹⁴ El paciente puede requerir de soporte ventilatorio dentro de las 48 horas de hospitalización de la presentación de SARS. La diarrea acuosa en ocasiones puede preceder a los síntomas respiratorios; lo que indica replicación viral en el tracto digestivo.⁵ Una alta tasa de mortalidad se ha visto en pacientes hospitalizados, la mayoría de ellos ha ocurrido en un promedio de 9 a 10 días de diagnosticada la enfermedad y la mayoría de ellos por insuficiencia respiratoria progresiva.¹⁴ Además ha sido descrita una depleción linfóide a nivel esplénico y nódulos linfáticos así como necrosis tubular aguda (NTA).¹⁹

DIAGNÓSTICO

En países donde se ha logrado identificar focos de actividad de la gripe aviar ha dificultado la diferenciación entre las infecciones por el virus de la influenza humana A/H1, A/H3, B, y las de la gripe aviar A/H5N1 ya que esta última puede ser confundida con otros patógenos que pueden presentar cuadros infecciosos similares. Existen muy pocos datos acerca del esparcimiento de la gripe aviar en humanos; por lo tanto es necesario recolectar diferentes muestras de tracto respiratorio durante múltiples días para elaborar la prueba. El tipo de muestra óptima y la duración del tiempo de recolección de las muestras actualmente se desconoce para la infección de virus de gripe aviar en humanos.²⁰

El éxito del diagnóstico de la gripe A/H5N1 depende primordialmente de la calidad de las muestras obtenidas, de las condiciones de transporte y almacenamiento de las mismas antes de ser procesadas en el laboratorio; por lo tanto las muestras deben de ser tomadas 3 días

después de presentar los síntomas por gripe aviar.^{21,22} El uso de pruebas rápidas para el diagnóstico de la gripe aviar A/H5N1 es muy inespecífico para detectar la misma, ya que estas pruebas pueden identificar virus de gripe tipo A y/o B, sin embargo, no se podrá diferenciar entre los subtipos del virus de gripe tipo A humana y aviar. Por lo tanto, las muestras deberán de ser enviadas a un laboratorio de referencia de la OMS u otro laboratorio que esté capacitado para confirmar el diagnóstico. Debido a las limitaciones de las pruebas rápidas para la detección de gripe aviar en humanos, se deben de usar en combinación con la exposición y hallazgos clínicos. La precisión clínica de las pruebas rápidas para la detección de la gripe aviar A/H5N1 en humanos es desconocida, si la prueba llegase a ser positiva no se podría diferenciar de los subtipos de la gripe tipo A, solamente mediante la RT-PCR y aislamiento del virus, sin embargo, una prueba rápida negativa no excluye la presencia del virus en el paciente infectado.²⁰

El método diagnóstico estándar de oro sigue siendo aún el cultivo positivo para el virus H5N1 en células de riñón canino con Madin-Darby, o un saco alantoides de pollo inoculados con un espécimen correctamente recolectado. Otros exámenes diagnósticos, más rápidos son el RT-PCR y la detección antigénica por inmunoensayo enzimático o estudios de inmunofluorescencia, aunque el RT-PCR es más sensible y específico que estos dos últimos.¹⁰ También son utilizados para el diagnóstico los niveles elevados del RNA en faringe más que de mucosa nasal (en mucosa de la garganta de los 2 a los 15 días en faríngea de los 4 a 8 días).¹⁴

Las muestras para las pruebas podrán ser obtenidas del tracto respiratorio superior (nariz, garganta, tráquea). Una particularidad del virus de la gripe aviar A/H5N1 es que se podría asociar con una mayor detección y mayores concentraciones de ARN vírico en las muestras faríngeas que en las muestras obtenidas de vías nasales.²²

La radiografía es un medio útil para detectar la infección en una media de 7 días después del inicio de la fiebre.^{5,18} La mayoría de las anomalías radiográficas vistas incluyeron infiltrados bilaterales extensos, colapso lobar, consolidación focal y broncogramas aéreos.^{10,17}

Los hallazgos patológicos incluyen exudados fibrinosos, células rojas, formación de membranas hialinas, congestión vascular, infiltrado linfocitario en los espacios alveolares, así como infección en los neumocitos tipo II.¹⁴

TRATAMIENTO

Como quimioprofilaxis se utilizan los inhibidores de la proteína M2 como la amantadina y neuraminidasa. El tratamiento de la infección consiste en administrar oseltamivir (*Tamiflu*) 75 mg oral, 2 veces al día por 5 días y

zanamivir (*Relenza*) 10 mg inhalados dos veces al día por 5 días (tiene una baja absorción y no es útil para la diseminación extrapulmonar; de hecho no ha sido aprobado por la FDA, pero existen meta-análisis que demuestran que es altamente efectivo como profiláctico).^{10,23,24} Ambos son inhibidores de la neuraminidasa y deben ser administrados a las 48 horas de que se haya presentado el primer síntoma, esto es para que aumenten las probabilidades de supervivencia en caso de infección por H5N1. Se ha tratado de dar dosis aún mayores, con disminución mayor de la carga viral, secreciones respiratorias, así como una menor duración de la enfermedad. Una alta dosis de oseltamivir se ha demostrado es eficaz en aquellos pacientes que tienen diarrea o están inmunosuprimidos.^{25,28} El tratamiento se debe de extender hasta dos semanas después desde la aparición de anticuerpos por la infección del H5N1 en el virus de la influenza humana.^{10,23} A los 2 ó 3 días de administrado el oseltamivir el cultivo es negativo, (en los que no ha disminuido ha tenido una tendencia a morir).^{9,29,30}

CONCLUSIONES

Gran parte de este escrito está basado en lo que señala la OMS (Organización Mundial de la Salud), así como otros varios autores. La influenza aviar podría estar «preparándose» una vez más para ser la protagonista de una pandemia que podría ocasionar millones de decesos, como lo hemos comprobado a través de la historia. El virus AH5N1 podría mutar para convertirse en el AH5N2, una nueva mutación capaz de transmitirse efectivamente de humano a humano. Es necesario; por lo tanto estar preparados y contar con los conocimientos necesarios para poder combatir una vieja enfermedad que está re-mergiendo.

REFERENCIAS

1. Cohen T, Makaryus A. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. Infectious Disease Clinics of North America W. B. Saunders Company 2004; 18.
2. Rothman R, Hsieh Y, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. Emergency Medicine Clinics of North America 2006; 24.
3. Weir E, Wong T, Gemmill I. Avian influenza outbreak: update Canadian Medical Association Journal. Canadian Medical Association PUBLIC HEALTH 2004; 170.
4. Potter CW. A history of influenza. J Appl Microb 2001; 91: 572-579.
5. Pavia A. Aviar influenza preparing for a pandemic. American Academy of Family Physicians 2006; 74.
6. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med 2005; 352: 333-340.

7. Johnson M. Keeping up to date on avian influenza. *American Academy of Family Physicians* 2006; 749.
8. Nyoman I. Three Indonesian Clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006; 355: 2186-194.
9. Ahmet O. Avian influenza A (H5N1) Infection in eastern turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006; 355: 2179-2185.
10. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005; 1: 189-199.
11. Samson SY. Avian influenza virus infections in humans. *The American College of Chest Physician*. 2006; 129: 156-168.
12. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawakoa Y. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 56(suppl 1): 85-89.
13. Bridges CB, Lim W. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997/1998. *J Infect Dis* 2002; 185: 1005-1010.
14. Beigel J. Avian influenza A H5N1 (infection in humans). *N Eng J Med* 2005; 353: 1374-1385.
15. Liem N, Lim W, Hu-Primmer J. Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic diseases. *The Lancet Infectious* 2004; 4.
16. Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991; 119: 37-42.
17. Tran TH. WHO international avian influenza investigative team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-1188
18. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-209.
19. Ng WF, To KF, Lam WW, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1-a review. *Hum Pathol* 2006; 37(suppl 4): 381-390.
20. WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H5. February 20, 2004. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/globalsurveillance/en/
21. Welliver R, Monto AS, Carewicz O. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized control trial. *JAMA* 2001; 285: 748-754.
22. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis, 2005. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinestopics/en/index1.html
23. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowskir. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *K Antimicrob Chemother* 2005; 55(suppl 1): i5-i21.
24. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailooa Turner D, Nicholson CH. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235-1240.
25. Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) virus. *J Virol* 2002; 76: 4420-4429.

