

Influenza Aviar ¿Pandemia Inminente?

Nevenka Vucetich B.

Interna Medicina 7° año
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. Solange Rivera M.

Médico Familiar
Docente Departamento de Medicina Familiar
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Carlos Pérez C.

Jefe Programa de Enfermedades Infecciosas.
Pontificia Universidad Católica de Chile
Presidente Sociedad Chilena de Infectología

Correspondencia a:
Nevenka Vucetich B.
E-mail: nvucetich@gmail.com

RESUMEN

Cada 20 a 30 años ocurre una pandemia de influenza, la última ocurrió en 1968. Por este motivo, se espera que en algún momento ocurra una nueva pandemia. Esta vez, el mundo ha puesto sus ojos en el virus de la influenza aviar subtipo H5N1, conociéndose hasta la fecha 125 casos de enfermedad en el humano, causando insuficiencia respiratoria grave y frecuentemente mortal. La mayoría de los pacientes infectados tiene el antecedente de contacto directo con aves

AVIAN INFLUENZA, IMMINENT PANDEMIC?

In 1968 the world faced the last influenza pandemic, an outbreak that repeats every 20 to 30 years. For this reason, we are expecting at any moment a new pandemic. This time, the world's sight is on Avian Influenza A (H5N1), with 125 documented cases of human infection until this date. On humans, it causes acute severe respiratory failure, frequently mortal. The majority of the infected patients present a previous history of direct contact with infected birds. Fortunately, the virus has not developed the capacity of direct transmission among humans. The treatment of this disease consists on vital support and antiviral medication. Facing this threat, worldwide authorities have developed several strategies of surveillance and prevention. This article reviews the historic features, epidemiology and clinical characteristics of this infection in humans as well as the main strategies of prevention.

Key words: avian influenza, avian Flu, pandemic.

infectadas ya que, afortunadamente, el virus no tiene aún la capacidad de transmitirse eficientemente entre personas. El tratamiento comprende medidas de soporte vital y el uso de antivirales. Ante esta amenaza, las autoridades mundiales han desarrollado diversas estrategias de vigilancia y prevención. Este artículo revisa los aspectos históricos, epidemiológicos y características clínicas de la infección en humanos, además de las estrategias principales de prevención.

Palabras claves: influenza aviar, gripe aviar, pandemia.

1997, conociéndose hasta la fecha 125 casos de enfermedad en el humano. La mayoría de los pacientes infectados tiene el antecedente de contacto directo con aves infectadas ya que, afortunadamente, el virus no tiene aún la capacidad de transmitirse eficientemente entre personas, pero se piensa que podría adquirir esta propiedad si intercambia genes con el virus de la influenza humana. Por este motivo, se espera que en algún momento ocurra una nueva pandemia.

OBJETIVOS

Este artículo resume las características más relevantes de esta enfermedad, aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, de tratamiento y prevención, con el objetivo final de informarnos adecuadamente para no sembrar alarma innecesaria en nuestros pacientes.

HISTORIA

La primera epidemia de influenza conocida ocurrió en 1918, durante los úl-

INTRODUCCIÓN

¿Le han preguntado sus pacientes sobre la influenza aviar?

Durante el siglo XX tres han sido las pandemias de influenza que han afectado al mundo, cobrando más de 40 millones de muertes, la última ocurrió en 1968. Esta vez, el mundo ha puesto sus ojos en el virus de la influenza aviar subtipo H5N1, virus que ha causado enfermedad en aves de corral desde

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

timos años de la primera guerra mundial. Recibió equívocamente el nombre de Gripe Española, ya que, como este país se mantuvo neutral durante la guerra, se conocieron más precozmente los primeros casos. Ésta ha sido la pandemia más letal de la historia moderna, causando más de 40 millones de muertes en todo el mundo. Luego, en 1957 y 1968, se conocieron nuevas epidemias de gripe en el continente asiático, siendo responsables de 1 millón y 750.000 muertes respectivamente¹.

Durante nuestros días, desde 1997 hasta hoy, se han conocido brotes de casos humanos de influenza Aviar. El temor de una próxima pandemia ha recorrido el mundo, ya que de ser así, se han calculado que este virus podría ser responsable de hasta 180 millones de muertes².

MICROBIOLOGÍA

El virus de la influenza humana pertenece a la familia *orthomyxoviridae*, es un virus RNA y se conocen 3 tipos: A, B y C. Estos a su vez, se subclasifican según 2 antígenos de superficie, la Hemaglutinina (H), y la Neuroaminidasa (N), cuyas funciones son la adsorción del virus en la mucosa respiratoria, y la liberación de nuevos virus desde las células infectadas respectivamente. Se conocen 15 subtipos de antígeno H y 9 de antígeno N. Estas combinaciones dan origen a todas las subclases de virus influenza hasta ahora conocidos.

La habilidad del virus influenza de causar brotes recurrentes y epidemias se debe las constantes variaciones de estos antígenos, que se producen a través, de **recombinaciones genéticas**. Estas pueden corresponder a 2 tipos: cambios menores o *drift*, y los cambios mayores o *shift*. Los cambios tipo *drifts* son responsables que los anticuerpos producidos por la vacuna de influenza humana de un año, no sean capaces de

reconocer nuevas cepas de influenza del año próximo (razón por la cual la vacunación debe ser anual). En cambio los *shift* involucran un cambio más radical, lo que produce la aparición de un nuevo virus influenza, capaz de provocar pandemia si el virus es lo suficientemente transmisible entre humanos y si tiene capacidad de causar enfermedad grave^{1,3} (Figura 1).

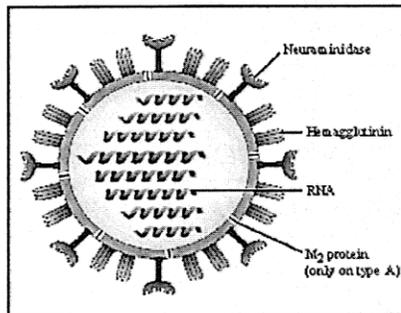


Figura 1. Virus influenza.

El reservorio natural del virus de la **influenza A** son las aves acuáticas salvajes, siendo solamente capaces de producir enfermedad en el hombre los subtipos H1N1, H1N2 y H3N2. Pero durante los últimos años algunos subtipos de virus influenza que antes sólo afectaban a las aves han logrado cruzar la barrera de las especies, produciendo enfermedad grave en el ser humano. Este es el caso de al virus de la influenza aviar A H5N1. Los primeros casos se conocieron en 1997, cuando una epidemia de este virus en los pollos de Hong Kong, dio origen a dieciocho casos de enfermedad en humanos. Seis resultaron muertos. El oportuno sacrificio de más de 2 millones de aves contuvo este brote, pero desde 2004, se han conocido nuevos casos humanos en Vietnam, Indonesia, Camboya, Tailandia, y China con un total de 125 casos hasta el 19 de Noviembre 2005^{3,8}.

Actualmente, el virus de la influenza

aviar es endemia en las aves del sudeste asiático, y se ha extendido también a otras áreas del mundo³.

Características clínicas de la infección en humanos

Se desconoce completamente el espectro clínico de esta infección, pero se han descrito casos leves o asintomático a través de estudios serológicos de población en contacto con pacientes con enfermedad grave⁴.

Existen reportes, además, de presentaciones atípicas como encefalitis y gastroenteritis⁴.

La gran mayoría de los casos conocidos han sido en niños y adulto jóvenes, sanos. (promedio de edad 15,7 años, 1-60 años)⁴.

Periodo de incubación: Entre 2 a 8 días post-exposición (más prolongado que en otros subtipos de virus influenza)⁴.

Síntomas y signos: Al inicio la mayoría de los pacientes presenta temperatura superior a 38 grados y síntomas similares a la influenza común (pero estos no siempre están presentes). La presencia de diarrea ha sido un hallazgo muy frecuente (más que en otros subtipos de influenza), siendo ésta una diarrea acuosa, sin sangre ni elementos inflamatorios. Otros síntomas más inespecíficos incluyen dolor abdominal, dolor tipo puntada de costado y sangrado de mucosas. Las manifestaciones respiratorias bajas aparecen precozmente en el curso de la enfermedad (disnea al 5^a día de evolución), y al examen físico se destaca frecuentemente taquipnea y crepitaciones pulmonares bilaterales⁴ (Tabla 1).

Aproximadamente el 80% de los pacientes evoluciona con falla respiratoria, estableciéndose un síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), y en algunos casos falla orgánica múltiple con

Tabla 1. Manifestaciones clínicas

Síntomas	%
Fiebre	99
Disnea	95
Rinorrea	55
Tos	92
Diarrea	45
Cefalea	40
Mialgias	40
Dolor abdominal	20

Ref N Engl J Med 2005; 353: 1374-85

insuficiencia renal aguda, disfunción cardíaca y arritmias⁴. Otras complicaciones asociadas han sido neumonía asociada a ventilación mecánica, hemorragia pulmonar, neumotórax, pancitopenia entre otras.

Laboratorio: En el hemograma destaca leucopenia principalmente caracterizada por linfocitopenia (media de 700 por mm³), trombocitopenia leve a moderada (media de 75.000 por mm³). Además, se observa elevación discreta de transaminasas^{1,4,5,6} (Tabla 2).

Radiografía: Si bien no existe patrón radiológico específico, las alteraciones radiográficas aparecen prácticamente en el 100% de los casos. Estas incluyen desde infiltrados difusos hasta condensaciones multifocales (más frecuente), apareciendo estos hallazgos en promedio al 7^a día^{4,5}.

Tabla 2. Hallazgos de Laboratorio

Hallazgo de laboratorio	%
Linfopenia	62
Trombocitopenia	54
Elevación de transaminasas	70

Ref Rev Med Clin Condes 2005; 16: 143-149

Diagnóstico virológico: Se realiza a través de cultivo viral, o detección del Antígeno H5 mediante PCR. Existen test rápidos disponibles, pero no se recomienda su uso por su baja sensibilidad^{2,4}. Es importante destacar que, a diferencia del virus de la influenza humana, las muestras faríngeas tienen mejor rendimiento que las nasales.

Tratamiento: Mayoría de los pacientes requiere hospitalización en Unidades de paciente crítico ya que gran parte de la terapia consiste en el apoyo ventilatorio, y manejo de la disfunción orgánica.

Aunque no existen aún estudios clínicos randomizados que avalen alguna terapia específica, el uso de antivirales inhibidores de la neuroaminidasa (oseltamivir en dosis altas, zanamivir) sería beneficioso, especialmente en la fase inicial de la enfermedad y debe ser iniciado apenas sospechado el cuadro, en espera de confirmación diagnóstica, pero su uso aún tardíamente sería útil, ya que disminuye significativamente la replicación viral. La dosis recomendada en adultos es 75 mg dos veces al día, por 7-10 días.

No se recomienda el uso de adamantanes (amantadina, rimantadina) por su alta resistencia *in vitro*^{1,4,6,7}.

Frecuentemente se han usado corticoides, ya que en la patogenia de la enfermedad estaría involucrada una hiperactivación del sistema inmune del huésped, lo que ha sido sustentado por los altos niveles de citoquinas inflamatorias encontradas durante la infección. Por este mismo motivo, más recientemente se ha usado también interferón alfa (efecto inmunomodulador y antiinflamatorio), pero faltan estudios para determinar su verdadero rol^{4,6}.

Mortalidad: Es de 51%, en los casos conocidos, la mayoría de los cuales ha correspondido a infección grave. Pero recordemos que pueden existir casos

más leves y subclínicos, por lo que esa cifra puede ser bastante menor.

Existe evidencia de que esta cepa ha aumentado su patogenicidad desde su aparición en 1997, adquiriendo además la capacidad de sobrevivir más tiempo en el medio ambiente^{2,3}.

Vías de Contagio

La única forma de contagio actualmente comprobada es a través de contacto directo con aves enfermas o muertas y por superficies u objetos contaminados con sus deposiciones^{1,3-6}.

La ingestión de carne mal cocida podría causar enfermedad, ya que animales del zoológico también han enfermado al comer aves enfermas⁴.

La transmisión entre humanos ha sido planteada en algunos casos de pacientes que vivían en la misma casa y en un caso de aparente contagio de una hija a su madre. Pese a esto, se postula que este tipo de transmisión sería aun muy ineficiente^{4,6}.

El temor a esta pandemia se basa en que el virus de la influenza aviar H5N1, adquiera la capacidad de transmitirse eficientemente humano-humano. Esto, se ha postulado, podría ocurrir de 2 formas: una mutación directa del virus en las aves, y/o, la hipótesis más probable y más temida, a través de un intercambio genético entre el virus de la influenza humana y la influenza aviar. Esto podría ocurrir mediante la coinfección de ambos virus en un humano, o en un cerdo (produciendo un cambio antigénico mayor tipo *shiffl*)^{1,3,4,6}.

Estrategias de Prevención

Ante esta amenaza, las autoridades sanitarias a nivel mundial han iniciado una estricta vigilancia de los casos, tanto en aves como en humanos, y urge el desarrollo, en cada país, de planes de acción

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

para responder rápidamente a la aparición de epidemias^{1,3,6}.

Recientemente, se ha creado una vacuna contra la cepa de influenza aviar aislada en Asia y Rusia, la que actualmente está siendo probada en humanos, pero se desconoce si tendrá algún rol contra el virus de la influenza aviar que supuestamente causará la pandemia, ya que este cepa aún no existe. La Vacuna contra influenza humana podría tener algún rol, disminuyendo las probabilidades de coinfección en el humano^{1,3,4}.

El uso de antivirales, inhibidores de neuroaminidasa, como profilaxis, por el momento sólo está indicado para contactos de casos índices, personal de salud en contacto sin las precauciones necesarias y manipuladores de aves enfermas^{3,6}.

Es importante, además, indicar a los viajeros a áreas endémicas la vacunación anti-influenza al menos 2 semanas previas al viaje, y durante éste evitar todo contacto con aves (visitas a granjas avi-

colas, mercados de pollos) o superficies contaminadas. A su regreso, debe mantenerse alerta ante aparición de cualquier síntoma durante 10 días^{3,4}.

Situación en Chile

El año 2002, hubo un pequeño brote de influenza aviar H7N3 en aves de corral en la Quinta región, que fue controlado oportunamente por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Actualmente Chile es considerado país libre de influenza aviar. El ministerio de salud ya ha creado los planes de acción ante esta eventual pandemia⁶.

Para finalizar, es importante destacar que, aunque el riesgo teórico de pandemia es real, nadie sabe con certeza si el virus de la influenza aviar algún día adquirirá la capacidad de transmitirse humano-humano. Por el momento, es necesario informarnos adecuadamente, no generar alarma innecesaria en nuestros pacientes, y esperar a que el próximo invierno sea el virus de la influenza humana el que nos visite nuevamente.

REFERENCIAS

- 1.- PAVEZ C, DÍAZ R. Influenza Aviar: Una amenaza latente. Rev Med Clin Condes 2005; 16: 143-9.
- 2.- OSTERHOLM T. Preparing for the next Pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42.
- 3.- CDC center for disease control and prevention (<http://www.cdc.gov/flu/avian>)
- 4.- WHO committee. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-85.
- 5.- TINH HIEN T. Avian Influenza A in 10 patients in Vietnam Engl J Med 2004; 350: 1179-88.
- 6.- Comité de infecciones emergentes. ¿Qué es la influenza aviar? Sociedad chilena de infectología Octubre 2005 (www.sochinf.cl)
- 7.- MOSCONA A. Neuroaminidase Inhibitors for Influenza N Engl J Med 2005; 353: 1363-73.
- 8.- Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/csr/don/2004_01_15/es/