

## Influenza aviaria

Una de las características del virus de influenza es la capacidad para cambiar la estructura antigénica de sus glicoproteínas de superficie, hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de las cuales se conocen en la naturaleza 16 H y 9 N<sup>1</sup>.

Estos cambios pueden ser menores, también denominados "drift" antigénicos o mayores, "shift" antigénicos. Los cambios menores se observan con una periodicidad de 1 a 3 años en los virus de influenza A y B, y se deben a mutaciones puntuales durante la replicación viral, lo que produce cambios en un número reducido de aminoácidos.

Desde hace varios años, los virus que infectan al ser humano son del tipo A, subtipos H1N1 y H3N2 y del tipo B. Los cambios mayores sólo se producen en el tipo A con una periodicidad de entre 10 y 40 años. Los mismos son los responsables de las pandemias y, cuando ello ocurre, se observa un cambio en los subtipos circulantes ante los cuales la mayoría de la población no presenta inmunidad. Este hecho se ha producido en forma infrecuente a lo largo de la historia como ocurrió con la denominada "Gripe Española" donde se introdujo el subtipo H1N1 en los años 1918 y 1919. La segunda pandemia del siglo XX fue conocida como "Gripe Asiática", ocurrió en los años 1957 y 1958 y se asoció al surgimiento del subtipo H2N2. Finalmente, en 1967 se inició la última pandemia que se denominó "Gripe de Hong Kong" como consecuencia de la aparición del subtipo H3N2, que aún circula entre nosotros<sup>2, 3</sup>.

El virus de influenza infecta más frecuentemente a las aves y a otros animales como cerdos, ballenas y caballos, que al ser humano. Los virus de influenza que infectan a estos animales raramente se transmiten al hombre y, si esto ocurre, la transmisión de la persona infectada con el virus animal a otros seres humanos es un hecho infrecuente. Para que el virus animal que infecta al hombre se transmita eficientemente entre los seres humanos, se deben producir cambios en el mismo que lo permitan, estos cambios se producen a través de una adaptación genética del virus animal al hombre o por intercambio de material genético entre el virus animal y el humano cuando existe co-infección por ambos virus, esto último puede producirse dentro de células humanas o de células de otros animales como el cerdo<sup>4</sup>.

En el año 1997, en Hong Kong se produjeron 18 casos de influenza en humanos por virus H5N1 transmitido a partir de gallinas. Seis de los casos fueron fatales y el brote de influenza aviaria fue controlado en esa oportunidad a través del sacrificio de 1 500 000 animales a fines de dicho año<sup>5</sup>.

Luego de estos casos humanos de influenza aviaria, en 1999 se observaron dos casos leves por virus de influenza A H9N2 en Hong Kong y en 2003 se produjo un brote de influenza A H7N7 en Holanda con más de 400 casos y una muerte<sup>6</sup>.

El precursor del virus de influenza A H5N1 responsable de los casos ocurridos en Hong Kong en 1997 fue detectado en gansos en la provincia de Guandong en China en 1996. Dicho virus había obtenido segmentos genéticos de virus provenientes de codornices (A/Quail/HK/G1/97 [H9N2]) y patos (A/Teal/HK/W312/97 [H6N1])<sup>7</sup>. Este virus a su vez, fue el precursor del genotipo Z del virus de influenza A H5N1 que es el responsable de los casos actuales y que produjo la muerte de más de 140 millones de aves domésticas<sup>8</sup>.

Desde el año 2003 se ha detectado la circulación de este virus en aves de Asia y, debido a la elevada tasa de mortalidad que produce en aves de corral, se lo considera como influenza de alto grado de patogenicidad, HPAI, (*highly pathogenic avian influenza*). Sin embargo, algunas especies como los

patos pueden portar el virus, eliminarlo por materia fecal y no enfermar<sup>9</sup>. Este virus también se ha transmitido a otras especies, como gatos, leopardos y tigres, que fueron alimentados con restos de aves infectadas por el virus de influenza A H5N1<sup>9</sup>.

El número de países afectados por HPAI se ha extendido más allá de los confines de Asia, se han detectado animales enfermos en países europeos y se teme que se extienda hacia otros continentes. El virus se traslada a distintas áreas geográficas del mundo a través de las aves migratorias, en particular aves acuáticas como los patos u otras como garzas o halcones, que se infectan, pueden portar el virus por períodos prolongados y luego lo eliminan en regiones alejadas de la original<sup>9</sup>.

En el año 2003 se observaron los primeros casos humanos de influenza A H5N1, y hasta comienzos de 2006 se han notificado 147 casos y 78 muertes en países asiáticos y europeos (Camboya, China, Indonesia, Tailandia, Vietnam y Turquía). El cruce de la barrera de especies de las aves al hombre, como se observa en esta situación, conlleva un elevado riesgo de inicio de una pandemia.

Se conocen pocos datos acerca de las características epidemiológicas y clínicas de los casos humanos de gripe aviaria observados desde 2003; las descripciones de las mismas se han obtenido a partir de aquellos pacientes que requirieron hospitalización<sup>10</sup>. La incidencia de casos humanos de infección por virus de influenza A H5N1 es difícil de establecer ya que no se dispone de datos serológicos de población expuesta y sólo se dispone de la información de los casos confirmados. En base a estos últimos datos y al alto número de población aviaria con enfermedad por H5N1, se podría estimar que la posibilidad de transmisión de los animales al hombre es baja. La mayoría de los casos humanos de influenza aviaria presentaban antecedentes de contacto directo con aves de corral a través de actividades como desplumar o manipular aves enfermas, o animales de riña, jugar con animales como patos o beber su sangre, o también posiblemente por el consumo de carnes de estos animales poco cocidas<sup>10</sup>. Si bien hay algunos casos de posible transmisión interhumana, la misma no se ha podido confirmar. En base a la descripción de casos hospitalizados se ha observado, además de la presencia de los signos y síntomas habituales de influenza como fiebre, tos, mialgias y cefaleas, un porcentaje elevado de pacientes con disnea, diarrea y dolor abdominal. A diferencia de los casos de influenza epidémica, pocos pacientes presentaron cuadro de vías aéreas superiores. Otras características descritas han sido la presencia de disfunción hepática, renal, insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica, síndrome de distrés respiratorio agudo, evidencias de sangrado (nasal, pulmonar, digestivo) linfopenia, trombocitopenia, alteraciones en el control de la glucemia y encefalopatía<sup>10</sup>. Las manifestaciones radiológicas incluyen infiltrados difusos, multifocales o en parches, infiltrados intersticiales o áreas de consolidación segmentaria o lobar; raramente se observa la presencia de derrame y frecuentemente presentan progresión bilateral de los infiltrados.

A diferencia de la influenza humana epidémica, los casos de influenza aviaria han presentado un período mayor de incubación (2-8 días), mayor tiempo de excreción viral y mayor carga viral (10 veces superior en la primer semana)<sup>10</sup>. Otra de las observaciones efectuadas en los casos hospitalizados ha sido que la detección viral se establece con más frecuencia en muestras faríngeas que nasales. En relación a este hecho, las pruebas de detección rápida de antígeno han demostrado ser menos sensibles que la búsqueda de ARN viral por métodos moleculares<sup>10</sup>.

La vacuna es la principal intervención para proteger a los individuos contra una pandemia si está disponible en forma rápida y en cantidades suficientes, de esta forma se puede reducir la morbilidad, mortalidad y el impacto social que puede producir la misma. Sin embargo, uno de los problemas más importantes es encontrar formulaciones de vacunas que permitan la mejor utilización de las cantidades limitadas de antígeno viral<sup>11</sup>.

En la actualidad, 90% de las vacunas contra influenza se producen en Europa y Norteamérica, la capacidad actual de producción es de 300 millones de dosis y se requerirían al menos seis meses para

producir una vacuna contra una cepa pandémica<sup>11</sup>. La preparación de una vacuna, antes que la pandemia se inicie, comprometería la producción regular de vacunas contra las cepas que producen las epidemias anuales, que previenen entre 250 000 a 500 000 muertes cada año. Por este motivo se debería expandir en forma rápida la capacidad de producción de vacunas antigripales para cumplir ambos cometidos.

La vacuna contra influenza que se utiliza todos los años contiene 15 µg de hemaglutinina de cada una de las tres cepas recomendadas, mientras que una vacuna pandémica sería monovalente ya que contendría sólo el subtipo responsable de la misma<sup>11</sup>.

Sin embargo, existen varios puntos críticos para el desarrollo de una vacuna pandémica, como la diferente inmunogenicidad que producen diferentes tipos de hemaglutininas y la necesidad de administrar dos o tres dosis de vacuna o una mayor cantidad de antígeno para obtener adecuada respuesta inmune.<sup>12</sup>.

Otras estrategias alternativas como la utilización de vacunas con adyuvantes, la administración de vacuna de influenza a virus vivos atenuados por vía intranasal o la aplicación de la vacuna por vía intradérmica aumentarían la inmunogenicidad.

El desarrollo de vacuna antigripal a través de nuevas metodologías como la elaboración en líneas celulares facilitaría su estandarización y aceleraría el tiempo de producción<sup>3</sup>.

La cepa de influenza A H5N1 ha demostrado ser patógena para los huevos embrionados, esta dificultad se puede superar a través de un procedimiento denominado genética reversa, que disminuye la patogenicidad viral y permite su posterior desarrollo con una cantidad de antígeno adecuado<sup>13</sup>.

Las recomendaciones anuales de vacunación antigripal están dirigidas a las poblaciones en riesgo de complicaciones de influenza. Sin embargo, durante los primeros ciclos de una pandemia, la mayoría de las muertes asociadas a influenza se observan en personas menores de 65 años, de forma tal que se deberán modificar las recomendaciones habituales de vacuna y, posiblemente dirigirlas no sólo a los grupos de riesgo habituales, sino también a personas jóvenes y sanas<sup>11</sup>.

Un elemento esencial a considerar para asegurarse la adecuada producción y distribución de una vacuna pandémica es incrementar y mejorar la utilización de la vacuna antigripal durante los períodos interpandémicos. Esto permitiría estar mejor preparados para una futura pandemia a través de una optimización en los mecanismos de obtención, distribución y administración de la vacuna.

Se dispone desde hace muchos años de antivirales contra el virus de influenza. Los más antiguos son los denominados bloqueantes de los canales iónicos M2 y dentro de este grupo se encuentran amantadina y rimantadina. Las drogas de desarrollo más reciente son los inhibidores de neuraminidasa, de los cuales oseltamivir y zanamivir son las únicas drogas disponibles comercialmente. Ambos grupos de antivirales han demostrado ser efectivos para disminuir los síntomas y el tiempo de evolución, para lo cual deben ser administrados en forma precoz<sup>1</sup>.

La diferencia fundamental entre los bloqueantes de los canales iónicos y los inhibidores de neuraminidasa radica en el espectro de acción, ya que los primeros no son activos frente al virus de influenza B (no contiene la proteína M2), y por el contrario los inhibidores de neuraminidasa son activos frente a los virus de influenza A y B.

No se recomienda la utilización de amantadina o rimantadina para el tratamiento de influenza A H5N1 ya que las cepas aisladas en Vietnam y Tailandia entre 2003 y 2005 presentan asparagina en posición 31 de la proteína M, lo cual les confiere invariablemente resistencia a esas drogas<sup>14</sup>.

El oseltamivir, es el único fármaco del grupo de los inhibidores de neuraminidasa con acción sistémica, se administra por vía oral y ha demostrado actividad, tanto *in vitro*, como en estudios en animales, frente a esta cepa y otras de virus de influenza aviaria que se han transmitido al ser humano. Si bien no se han realizado estudios en pacientes con influenza A H5N1, en base a datos obtenidos en animales de experimentación, es probable que la dosis necesaria sea mayor a la habitual y durante un lapso mas

prolongado<sup>14</sup>. Los resultados en los casos tratados no permiten obtener conclusiones acerca de la eficacia clínica de la droga frente a pacientes con influenza A H5N1<sup>10</sup>.

La resistencia a los inhibidores de neuraminidasa ha sido evaluada *in vitro* en cepas de virus de influenza A H5N1 aisladas entre 1997 y 2005 y en ningún caso se encontró resistencia a estas drogas. Sin embargo, recientemente se ha descrito resistencia a oseltamivir en una cepa aislada en una niña vietnamita cuya evolución fue favorable. Estos últimos hallazgos indican la necesidad de controlar en forma continua la sensibilidad de las cepas aisladas frente a esta droga y la importancia de su uso prudente y racional<sup>15</sup>.

La OMS ha recomendado a las autoridades sanitarias de los países hacer acopio de oseltamivir para tener disponibilidad en caso de pandemia, ya que el proceso de producción de la misma es complejo, requiere varios meses y la capacidad de producción es limitada. La cantidad de tratamiento antiviral contra influenza a almacenar en base a datos de pandemias previas, con una tasa de ataque del 25%, sería equivalente al 20% a 25% de la población<sup>2</sup>. De esta forma se podría dar tratamiento a la mayoría de los casos que ocurran.

Frente a esta situación, distintos expertos han recomendado como preparación para una futura pandemia, trabajar adecuadamente durante el período interpandémico, a través de la mejora en la cobertura vacunal, en particular en los grupos de riesgo, y en el uso adecuado de antivirales.

Es muy difícil establecer si los casos humanos de influenza aviaria pueden ser el inicio de una nueva pandemia; para algunos expertos esto es sólo cuestión de tiempo y, si finalmente ocurre, aunque sea de características leves, con una población mundial de 6 500 millones de habitantes, el número de muertos seguramente sería significativo<sup>3</sup>. Recientemente, a través de genética reversa se sintetizaron los genes de hemaglutinina y neuraminidasa del virus responsable de la pandemia de 1918 y se elaboraron virus similares. Dichos virus al ser inoculados en ratones evocaron la forma de neumonía hemorrágica observada en dicha pandemia y produjeron síndrome de distrés respiratorio agudo asociado a la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias<sup>16</sup>. Sin embargo, en las dos pandemias posteriores la mortalidad fue mucho menor, lo que evidencia la diferencia de virulencia entre distintos subtipos o genotipos virales. Las evidencias actuales sugieren que una pandemia producida por el virus de influenza A H5N1 se asemejaría más a las características de la acontecida en 1918, que considerando la población actual podría significar entre 180 y 360 millones de muertes a nivel mundial<sup>3</sup>.

Pablo E. Bonvehí

Sección Infectología, Centro de Educación Médica e  
Investigaciones Clínicas, CEMIC

e-mail: iuc\_pbonvehi@cemic.edu.ar

1. Treanor JJ. Influenza Virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett's (eds). Principle and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005, p 2060-85.
2. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potencial Impact of Antiviral Drug Use during Influenza Pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1355-62.
3. Osterholm M. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42.
4. Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian Influenza - A Challenge to Global Health Care Structures. *N Engl J Med* 2004; 351: 2363-5.
5. Chan PKS. Outbreak of Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl 2): S58-64.
6. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-93.
7. Peiris JSM, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-9.
8. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8.
9. Tiensin T, Chaitaweesub P, Songserm T, et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1664-72.
10. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation of Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infections in Humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85.

11. Fedson DS. Pandemic Influenza and the Global Vaccine Supply. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1552-61.
12. Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001; 19: 1732-37.
13. Nicolson C, Major D, Wood JM, Robertson JS. Generation of influenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine*. 2005; 23: 2943-52.
14. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665-72.
15. Mai Le Q, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005;437:1108.
16. Kobasa D, Takada A, Shinya K, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004; 431: 703-7.

-----

*At the same time, it is important for scientists to acknowledge that not all questions can be answered by science. Scientific insights are limited to the natural world. For reasons of their own, some scientists argue with some passion that there could not have been an intelligent designer behind the process of evolution. In fact, we cannot answer that question scientifically, because it is a matter of belief that is outside our realm.*

Al mismo tiempo, es importante que los científicos reconozcan que no todas las preguntas se pueden responder por la ciencia. Las percepciones científicas están limitadas al mundo de la naturaleza. Por razones propias, algunos científicos argumentan con cierta pasión que no podría haber habido un diseñador inteligente detrás del proceso de la evolución. De hecho, nosotros no podemos contestar esa pregunta científicamente, porque es una cuestión de creencia que está fuera de nuestro terreno.

Alan I. Leshner

Redefining Science. *Science* 2005; 309: 221