

Influenza aviar y amenaza de una pandemia

Avian influenza and threatens of a pandemic

■
CARLOS ESPINAL¹

Forma de citar: Espinal C. Influenza aviar y amenaza de una pandemia. Rev CES Med 2007; 21(Supl 1):49-54

RESUMEN

S e hace una revisión de la situación pasada y actual de la influenza, del virus causante de la enfermedad, de los cambios que puede presentar, de la importancia de las aves en la transmisión de la enfermedad y del riesgo que existe de que se presente una pandemia.

PALABRAS CLAVE

Influenza

Gripa aviar

Pandemia

SUMMARY

A revision of the past and present situation of influenza is presented, also the virus that produces the disease, the changes that might display, the importance of birds in the transmission of the disease and the risk that exists of which a pandemic appears.

¹ MD. Director Médico - Sanofi Pasteur

Recibido: agosto de 2006. Revisado: septiembre de 2006. Aceptado: octubre de 2006

KEY WORDS

Influenza

Avian flu

Pandemia

EL VIRUS CAUSANTE

La gripe o infección por Influenza es una enfermedad respiratoria aguda de importancia mundial, causada por los serotipos A, B y C del virus de la influenza. Durante la época de epidemia, esta enfermedad puede afectar hasta el 40 % de la población. Los adultos mayores, los niños (principalmente entre 6 meses y 2 años) y las personas con enfermedades cardiopulmonares, diabetes y otras enfermedades crónicas, pertenecen al grupo de mayor riesgo de padecer las complicaciones de la gripe. Una de las propiedades más notables del virus de la gripe es la capacidad para cambiar sus características antigénicas, a estos cambios se les denomina variaciones antigénicas. Se conocen dos tipos de variaciones o cambios antigénicos: a) variaciones menores o "Drift" y b) variaciones mayores o "Shift".

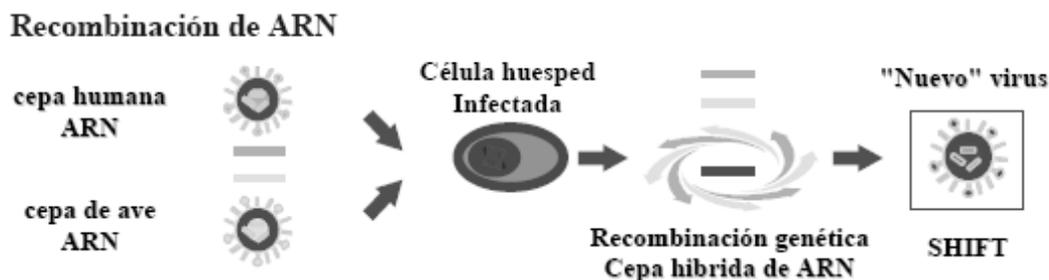
a. Variaciones menores (Drift): Estos cambios explican las epidemias en cada temporada anual y la necesidad de reformular la composición de la vacuna cada año, de acuerdo con las cepas estudiadas por los centros de vigilancia de la Organización Mundial de la Salud.

b. Variaciones mayores (Shift): Estos cambios, descritos sólo para la influenza A, consisten en variaciones súbitas y más drásticas de la Hemaglutinina con variaciones de la Neuroaminidasa o sin ella.

Los Shifts son responsables de las denominadas pandemias, y se originan a partir de la transmisión de un virus aviar directamente a los humanos. La última pandemia ocurrida por este tipo de cambio fue en 1977; las recientes epidemias de influenza aviar H5N1 predicen la aparición de una nueva pandemia de esta enfermedad (ver gráfico 1).

En el mundo fallecen anualmente aproximadamente 3,5 millones de personas debido a la infección respiratoria aguda, incluyendo la influenza y neumonía, constituyéndose en la primera causa de muerte entre todas las enfermedades infecciosas. En los Estados Unidos mueren anualmente 30 000 individuos por causa de la influenza, principalmente niños menores de 4 años, adultos mayores, y personas de cualquier edad con enfermedades de base como diabetes, asma, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades del corazón y otras enfermedades crónicas que disminuyan las defensas. Los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones y muerte por influenza son más altos entre personas de 60 años o más, niños de muy corta edad y personas de cualquier edad con las condiciones subyacentes de salud mencionadas, comparado con niños sanos de más edad y adultos más jóvenes. Estas muertes pueden ocurrir debido a la influenza severa con un cuadro clínico que implica el desarrollo de una neumonía viral fulminante. Se estima que el 50 % de las muertes relacionadas con la influenza pueden además ser

Gráfico No. 1
VARIACIONES MAYORES (SHIFT)



consecuencia de la infección sobreagregada por *Streptococcus pneumoniae*.

HISTORIA

Si bien existe evidencia de probables pandemias de gripe en el siglo pasado, el conocimiento moderno de la influenza se inicia con el aislamiento del virus en el ser humano en 1933. Las pandemias de influenza, se han caracterizado típicamente por la rápida diseminación de un nuevo tipo de virus a todas las regiones del mundo, con el resultado final de un número inusualmente elevado de enfermedad y muerte durante un lapso de 2 a 3 años, tiempo aproximado de duración de la pandemia. En este siglo se han registrado con claridad tres episodios con compromiso mundial y han sido conocidos como:

- Influenza o Gripe "Española": de 1918 a 1919
- influenza o Gripe "Asiática": de 1957 a 1958
- Influenza o Gripe de "Hong Kong": de 1968 a 1969

De éstas, la más devastadora fue la de 1918 o influenza española, que afectó cerca de 500 millones de personas, de las cuales fallecieron más de 20 millones, la mayoría adultos sanos trabajadores. La mayor parte de las muertes ocurrió en países en desarrollo (solamente en India, murieron más de 10 millones). Las mujeres embarazadas, particularmente de las clases socioeconómicas bajas, fueron severamente afectadas. En general, la mortalidad es mayor en los extremos de la vida.

Las variantes del virus de influenza reportadas desde hace varios años representan el más importante indicador de la amenaza de la próxima pandemia, que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, es inevitable. Varias especies animales son reservorio de las cepas actuales y futuras de influenza, y deben ser tomadas en cuenta en la batalla interminable contra esta enfermedad. La importancia de una vigilancia cuidadosa es demostrada por la emergencia de los nuevos serotipos de influenza aviar encontrados en Vietnam, Corea, Japón y Hong Kong.

1997: En Hong-Kong un virus de influenza aviar A(H5N1) infectó a pollos y a humanos. Durante este brote 18 personas fueron hospitalizadas y 6 de ellos fallecieron. Para controlar este brote epidémico, las autoridades sacrificaron alrededor de 1,5 millones de pollos, para así eliminar el origen del virus. Los investigadores determinaron que el virus se transmite primariamente de aves a humanos, y la transmisión de persona a persona fue rara.

1999: En Hong Kong, la influenza aviar se confirmó en dos niños. Los dos pacientes se recuperaron, y se reportaron casos adicionales. La evidencia sugiere que los pollos son la fuente más importante de transmisión de aves a humanos, aunque, las posibilidades de transmisión de humano a humano, permanecen abiertas. Varias infecciones con H9N2 adicionales, se han reportado en China continental entre los años 1998-99.

2003: Dos casos de infecciones de influenza aviar A (H5N1), se presentaron entre los miembros de una familia de Hong Kong que viajaron a China. Una persona se recuperó y la otra falleció. Se desconoce cómo se infectaron estos dos miembros de la familia. Otro miembro de la familia falleció por una enfermedad respiratoria en China, pero no se realizó ninguna prueba diagnóstica. No se reportaron más casos de este tipo de infección.

2003: Infecciones por influenza aviar A (H7N7) entre trabajadores de la industria avícola y sus familias fueron confirmadas en los Países Bajos durante un brote epidémico de gripe aviar. Mas de 80 casos de enfermedad por H7N7 fueron reportados (los síntomas principalmente fueron infecciones oculares y algunos síntomas respiratorios) y un paciente falleció (un veterinario que visitó una granja afectada). En este brote se evidenció algún grado de transmisión de persona a persona.

2003: La infección por H9N2 fue confirmada en un niño en Hong Kong; el niño fue hospitalizado y se recuperó posteriormente.

2004: Influenza Aviar

La amenaza real de una próxima pandemia ha extremado los sistemas de vigilancia epidemiológica

del virus de la influenza a nivel mundial, a través de los institutos centinelas distribuidos en todos los continentes. Los cambios significativos del virus y la continua aparición de brotes de influenza aviar con importante transmisión a los humanos, como el que en la actualidad se reporta en Asia, nos alerta a la detección de las cepas pandémicas y a motivar a los gobiernos para desarrollar los planes de preparación para la pandemia, de acuerdo con las normas de la Organización Mundial de la Salud, OMS.

La influenza aviar, que puede ocurrir en cualquier parte del mundo, es causada por el virus A y fue detectada en Italia hace más de 100 años. Entre los 15 subtipos de virus que infectan aves, los H5 y H7 son los responsables de las epidemias actuales de formas altamente patógenas. Las aves migratorias, especialmente patos salvajes, son los reservorios naturales de los virus de influenza aviar y son los más resistentes a la infección. Las aves domésticas, particularmente los pollos y pavos, son particularmente susceptibles a las epidemias rápidamente fatales por influenza. El contacto directo e indirecto de estas aves con las migratorias y el intercambio en los mercados de aves vivas son las causas más importantes de las epidemias.

Recientes estudios han demostrado que virus de baja capacidad patogénica pueden mutar a altamente patógenos después de periodos cortos de circulación entre las aves domésticas. Aparte de ser muy contagiosos se pasan entre las granjas a través de medios mecánicos como equipos contaminados, vehículos, comida, jaulas o vestidos de los trabajadores. Si no se controlan estas epidemias pueden durar muchos años, como en el caso de México con la epidemia de H5N2 aviar, que se inició en 1992 con baja patogenicidad y progresó a una forma fatal en aves hasta 1995. La actual epidemia se inició en Corea y se extendió a otros países asiáticos. La dispersión de la infección en aves incrementa la posibilidad de infección en humanos, y a medida que haya más personas infectadas con este virus se incrementa la posibilidad de que el hombre pueda ser el recipiente para la "mezcla" de virus y la emergencia de un nuevo virus con cam-

bios en genes suficientemente importante para su transmisión persona-persona. Este evento marcaría el inicio de una pandemia por influenza.

Desde mediados de 2003 se han declarado en ocho países de Asia sudoriental los más extensos y graves brotes de gripe aviar de alta patogenicidad registrados hasta ahora en aves de corral. El agente etiológico, la cepa H5N1 de influenza virus A, se ha convertido en endémica en las aves domésticas en varios de los países inicialmente afectados. Entre julio de 2005 y el fin de ese año, el virus se propagó geográficamente en las aves más allá del foco original de Asia. Entre los países que han notificado sus primeros brotes, entre aves tanto salvajes como domésticas, cabe citar (en orden de notificación) la Federación de Rusia, Kazajstán, Turquía, Rumania y Ucrania. Croacia y Mongolia también han detectado el virus, pero sólo en aves salvajes.

En febrero de 2006, el virus reanudó su propagación geográfica entre las aves, esta vez de manera espectacular: entre esa fecha y comienzos de abril de 2006, 32 países, situados en África, Asia, Europa y Oriente Medio, han notificado sus primeros casos de infección entre aves salvajes o domésticas. Ese avance significa la mayor y más rápida propagación geográfica lograda por un virus hiperpatógeno de la gripe aviar desde que se describió por primera vez la enfermedad en 1878. El virus ya ha afectado a las aves de corral de algunas de las regiones más densamente pobladas y empobrecidas del mundo, cuyos sistemas de atención sanitaria y vigilancia de la morbilidad son muy precarios. La propagación del virus a nuevas zonas es inquietante para la salud humana, pues amplía las oportunidades de exposición e infección humanas. Cada nuevo caso en el ser humano, ofrece al virus la oportunidad de transformarse en una variante que se propague de forma eficiente y sostenida entre las personas, y en ese momento empezará previsiblemente la pandemia. Paralelamente a las infecciones detectadas en aves de corral y aves salvajes durante la primera mitad de 2006, se ha descubierto el virus H5N1 en un reducido número de gatos domésticos muertos en algunos países, así como

en otras dos especies de mamíferos que se alimentan de aves salvajes, como son la marta y el visón. Los primeros casos humanos del actual brote se registraron en diciembre de 2003 en Vietnam. A principios de abril de 2006 se habían notificado cerca de 200 casos humanos confirmados en laboratorio en un total de nueve países: Azerbaiyán, Camboya, China, Egipto, Indonesia, Irak, Tailandia, Turquía y Vietnam. En el ser humano, el virus causa una forma diseminada de la enfermedad que afecta a muchos órganos y sistemas. La infección ha sido mortal en más de la mitad de los casos. Por razones que se desconocen, la mayoría de los casos se han dado en niños y adultos jóvenes que estaban sanos.

Aunque no es posible predecir ni el momento ni la gravedad de la próxima pandemia, el riesgo de que aparezca un virus pandémico está directamente relacionado con la presencia del virus en las aves de corral, y todo hace pensar que ese riesgo persistirá. En el hombre, la vigilancia se ve complicada por el carácter inespecífico de los primeros síntomas de la gripe causada por el virus H5N1, la alta incidencia de otras enfermedades respiratorias en los países afectados, y las dificultades técnicas de la confirmación diagnóstica.

Los recientes estudios del virus causante de la pandemia excepcionalmente mortal que tuvo lugar en 1918 y 1919, han permitido comprender mejor los determinantes genéticos tanto de la transmisibilidad como de la virulencia y eso debería contribuir a establecer con mayor precisión las señales de pronta alarma observadas en las investigaciones virológicas. Tales estudios también han puesto de manifiesto algunas semejanzas genéticas entre el virus de 1918 y los virus H5N1 circulantes en 2005.

Se considera que las vacunas son la primera línea de defensa para reducir la morbilidad y mortalidad durante una pandemia. Se han emprendido varias actividades destinadas a acelerar el desarrollo de una vacuna antipandémica y aumentar la capacidad de su fabricación. Actualmente unos 10 países tienen empresas dedicadas a la elaboración de una vacuna de ese tipo.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. St. Jude Children's Research Hospital [homepage on the Internet]. [Fecha de acceso 28 de enero de 2006] Disponible en: www.stjude.org
2. FAO. AIDE News. Avian Influenza technical Task Force, FAO - Rome & Bangkok. Update on the Avian Influenza situation. (As of 23/02/2004) - Issue no. 6
3. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen KY; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1374-1385.
4. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1343-1351.
5. CDC. Influenza-Associated Deaths Reported Among Children Aged < 18 Years. United States, 2003--04 Influenza Season. *MMWR* 2004;52(53);1286-1288.
6. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The Economic Impact of Pandemic Influenza in the United States: Priorities for Intervention. *Emerg Inf Dis*, 1999; (5):659-71
7. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1839-1842.
8. Stohr K. Avian influenza and pandemics-research needs and opportunities. *Engl J Med.* 2005;352(4):405-407. Epub 2005 Jan 24.
9. Kobasa D, Takada A, Shinka K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, et al. Enhanced virulen-

- ce of Influenza A viruses with haemagglutinating of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004;431(7009):703-707.
10. WHO. Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. [Fecha de acceso 8 de febrero de 2007] Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/
 12. WHO. Epidemia Alert & Response. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Switzerland: WHO; 2005. Documento WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5
 13. Fedson D. Vaccine development for an imminent pandemic. *Human Vaccines* 2006;2(1):38-42
 14. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Op. cit.
 15. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy for vaccine development: *J Public Health Policy*. 2005;26(1):4-29.
 16. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: The mother of all pandemics. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12(1):15-22.

