



GRYPE AVIARIA POR VIRUS INFLUENZA A (H5N1)

La gripe aviaria es una infección causada por el virus de la influenza aviaria. Esta gripe/influenza ocurre naturalmente entre aves. Las aves en su vuelo llevan el virus en su intestino alrededor del mundo; pueden no contraer la enfermedad o padecerla y morir de esta afección. Como el virus suele ser muy contagioso entre especies domésticas (pollos, pavos y patos) la situación es muy preocupante para la Salud Pública y la Medicina Veterinaria, ya que ocasionalmente se puede transmitir la enfermedad al hombre. La infección con virus de la gripe aviaria en aves domésticas causa dos formas importantes de enfermedad que se pueden distinguir por su bajo y alto grado de virulencia. La forma menos patógena puede ser no detectada y usualmente causa síntomas moderados (tales como plumas encrespadas y una caída de la producción de huevos). Sin embargo, la forma altamente patógena se esparce más rápidamente entre aves. Esta forma puede causar una enfermedad que afecta a múltiples órganos internos y tiene una mortalidad que alcanza el 90-100% dentro de las 24 horas.

Las aves infectadas esparcen el virus por su saliva, secreciones nasales y heces. Las aves susceptibles se infectan cuando tienen contacto con excreciones contaminantes o con superficies contaminadas. Las aves domésticas se infectan con virus de la gripe a través del contacto directo con aves salvajes infectadas o por contacto con superficies (tales como jaulas), excrementos o materiales (agua y comida) que han sido contaminados con el virus.

El virus de la gripe aviaria usualmente no afecta a humanos, pero existen cientos de casos confirmados de infección humana por este virus que han ocurrido desde 1997. La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualiza esta situación y mantiene los informes acumulados de casos de gripe aviaria causados por el virus de la influenza aviaria H5N1. La mayoría de los casos de gripe aviaria en humanos ha resultado de un contacto

directo y/o cerrado con aves de corral infectadas (pollos, patos, pavos) o por tocar superficies contaminadas con excreciones y secreciones de aves infectadas. La transmisión del virus de la gripe aviaria de una persona a otra ha sido reportada muy raramente y no se ha observado que la transmisión continúe más allá de la persona afectada. Durante un brote de gripe aviaria entre aves de corral hay un posible riesgo para la gente que mantiene un contacto directo o cercano con aves infectadas o superficies contaminadas con excreciones y secreciones.

Manifestaciones y diagnóstico

Los síntomas de la gripe aviaria en humanos son similares a los de la gripe humana (fiebre, tos, dolor de garganta, dolores musculares), neumonía, enfermedades respiratorias (como síndrome de *distress* respiratorio agudo) y otras severas complicaciones. Los síntomas de la influenza aviaria depende de cuál subtipo y cepa de virus ha causado la infección.

La influenza aviaria no puede ser diagnosticada en humanos solamente por sus síntomas, sino que requiere de un test de laboratorio. Usualmente se diagnostica a través de hisopado de nariz o garganta durante los primeros días de la enfermedad. El hisopo recolectado es llevado al laboratorio donde se realizarán tests moleculares o de crecimiento del virus. Esta última técnica sólo se realiza en lugares con alto nivel de protección. Si la enfermedad se encuentra avanzada es difícil hallar el virus directamente usando estos métodos. Podría ser posible en este caso diagnosticar la gripe aviaria a través de serología, pero esto no siempre constituye una opción, porque se requiere de dos muestras de sangre (una tomada en los primeros días de la enfermedad y otra tomada algunas semanas después, verificando seroconversión o cuadruplicación de títulos de anticuerpos) y puede llevar demasiadas semanas verificar los resultados.

La gripe aviaria tiene dos implicancias importantes en la salud de las personas y son: a) el riesgo de infección directa cuando el virus pasa de infectar aves a humanos, resultando algunas veces en enfermedad severa; y b) el riesgo de que el virus cambie a formas más infectivas para humanos y se esparza fácilmente de persona a persona.

Prevención y vías de contagio al ser humano

El barbijo para la población general no ha sido recomendado para uso rutinario en la prevención de la gripe aviaria. En los Estados Unidos, el barbijo y la bata quirúrgica se utilizan en ambientes médicos y de cuidados de la salud para evitar la exposición a infecciones respiratorias, pero no son usados en la comunidad.

Los humanos no pueden contagiarse el virus de la gripe aviaria por manipular o comer aves de corral o huevos. No existe evidencia científica de que la gente se haya infectado por comer aves de corral o huevos bien preparados y cocinados.

La mayoría de los casos de influenza aviaria en humanos ha resultado del contacto directo o cerrado con aves de corral infectadas o superficies contaminadas con secreciones y excreciones de aves infectadas. De todas maneras, si las aves de corral o sus huevos estuvieran contaminados con virus de gripe aviaria una cocción apropiada eliminaría el virus. Estudios recientes han mostrado que los métodos de cocción recomendados por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos y la *Food and Drug Administration* (FDA) para aves de corral y huevos para prevenir otras infecciones destruirá además el virus de la influenza aviar. Por ello las recomendaciones son las mismas que las utilizadas para proteger contra cualquier infección proveniente de aves de corral: lavar las manos con jabón y agua tibia al menos durante 20 segundos antes y después de manipular aves de corral crudas y huevos. Lavar la tabla de mesa y los utensilios utilizados con jabón y agua caliente para evitar la contaminación de otros alimentos. Utilizar un termómetro de comida para asegurarse de que la temperatura de cocción es por lo menos 92° C. Cocinar los huevos hasta que claras y yemas estén firmes.

El gobierno de los EUA estableció restricciones a las importaciones de aves y productos de aves provenientes de los países con brotes, permitiendo sólo aque-

llos productos que cumplen con las regulaciones de salubridad adecuadas.

No hay inconvenientes en mantener cría doméstica de aves de corral debido a que en América no se ha reportado el ingreso del virus; no obstante las oficinas de Salud Pública y los organismos de Agricultura y Ganadería deberían monitorear el riesgo potencial de infección de las aves de corral y productos derivados.

Precauciones tomadas para vencer el riesgo de infección por aves silvestres

Como regla general, el público debería observar la vida silvestre, incluso las aves, a la distancia, esto es, sin tocarlos. Esto protege contra la exposición a posibles patógenos y evita perturbar al animal. Si existe un contacto no deben frotarse los ojos, ni comer, beber o fumar antes de lavarse las manos con agua y jabón. No se deben tocar animales o pájaros silvestres muertos.

Los cazadores deberían seguir precauciones de rutina para manipular sus productos de caza, incluyendo aves silvestres:

El *National Wildlife Health Center* recomienda no manipular ni comer productos de caza enfermos. Utilizar guantes descartables o goma mientras se manipula y limpia productos de caza, lavarse las manos con jabón y agua (o productos a base de alcohol si las manos no parecieran limpias). No comer, beber o fumar mientras se manipula animales. Cocinar perfectamente todo producto de caza.

Virus de la influenza A (H5N1)

La influenza por virus A –también llamado “virus H5N1”– es un subtipo de virus A de influenza que ocurre principalmente entre aves, es altamente contagiosa para ellas y les puede provocar la muerte.

Se han dado brotes de influenza aviaria H5N1 en aves de corral en 8 países en Asia (Cambodia, China, Indonesia, Japón, Laos, Corea del Sur y Vietnam) durante el final de 2003 y principios de 2004. En ese tiempo más de 100 millones de aves murieron por la enfermedad o fueron eliminadas para tratar de controlar el brote en esos países. En marzo de 2004 el brote fue considerado bajo control. Sin embargo, a comienzos

de junio de 2004 nuevos brotes de gripe H5N1 en aves de corral y aves silvestres fueron reportados en Asia. Desde ese entonces, el virus se ha esparcido geográficamente. Los informes de infección por H5N1 en aves silvestres comenzaron en Europa a mitad de 2005. A comienzos de 2006 la infección por H5N1 en aves de corral fue reportada en África y Cercano Oriente.

Casos humanos de infección por Influenza A (H5N1) se han documentado en Azerbaijón, Camboya, China, Djibouti, Egipto, Indonesia, Iraq, Tailandia, Turkía y Vietnam (ver: *World Health Organization Avian Influenza website*).

El virus H5N1 generalmente no afecta a las personas, pero **más de 200 casos han sido reportados**. La mayoría de estos casos ha ocurrido por un contacto directo o cerrado con aves de corral o superficies contaminadas; sin embargo, se han visto unos pocos casos de contagio interhumano. Se considera que el contagio persona a persona es raro y no ocurre más allá de una persona. Debido a que todos los virus de influenza tienen la habilidad de cambiar, los científicos piensan que algún día el virus H5N1 podría infectar a humanos y contagiarse fácilmente de persona a persona. Como estos virus comúnmente no afectan a seres humanos, no existe o es pequeña la protección inmune de la población contra ellos.

Si el virus H5N1 ganara la capacidad de contagiarse entre personas, podría comenzar una pandemia de influenza. Nadie puede predecir esto; sin embargo los expertos alrededor del mundo están observando la situación muy cercanamente en Europa y Asia.

De los pocos virus de gripe aviaria que han cruzado la barrera y afectado a humanos el virus H5N1 ha causado el mayor número de casos reportados de enfermedad severa y muerte en humanos. **En la situación actual, en Asia más de la mitad de las personas afectadas con este virus ha muerto**. La mayoría de los casos ha ocurrido en chicos previamente sanos y en adultos jóvenes. Sin embargo, es posible que los únicos casos que hayan sido reportados en la actualidad sean aquellos ocurridos en individuos severamente enfermos, y que el espectro completo de la enfermedad causada por H5N1 no haya sido aún bien definido.

A diferencia de la gripe estacional, en la cual la infección usualmente causa solamente moderados síntomas, en la mayoría de las personas la infección

por N5H1 puede usualmente tomar un curso clínico agresivo, con rápido deterioro y fatalidad. Neumonía viral y falla multiorgánica son comunes entre las personas que se han enfermado por este virus.

La mayoría de los virus H5N1 que han causado enfermedad humana y muerte parecieron ser resistentes a amantadina y rimantadina, dos antivirales comúnmente usados para el tratamiento de los pacientes con influenza. Otros dos antivirales, oseltamivir y zanamivir podrían ser útiles para el tratamiento de gripe causada por virus N5H1, pero se requieren estudios adicionales para demostrar su real y continuada efectividad.

En la actualidad no hay una vacuna comercialmente disponible que proteja a humanos contra el virus de influenza H5N1 que ha sido detectado en Asia y Europa. Sin embargo están en marcha muchos intentos por lograr el desarrollo de una vacuna. En abril de 2005 comenzaron y continúan haciéndose estudios de posibles vacunas contra este virus (más sobre la vacuna: visitar el *National Institutes of Health website*).

La influenza se asocia con un incremento de enfermedad cardiovascular, y los virus de la influenza inducen citoquinas proinflamatorias. Las estatinas son cardioprotectivas y tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Estudios clínicos en pacientes ancianos internados por neumonía revelan que tienen elevados niveles de citoquinas proinflamatorias; entre los internados, los que tenían mayores niveles desarrollaron *shock séptico*. Un estudio reciente en 787 ancianos internados por neumonía reveló que la mortalidad dentro de los 30 días de internación se redujo en 64% en aquellos medicados con estatinas. En vista de estos hallazgos, ¿es posible que las estatinas puedan extender sus beneficios a los pacientes con influenza? Esta pregunta aún no tiene respuesta segura basada en evidencias. A precios de Estados Unidos, un tratamiento de cinco días con oseltamivir cuesta entre 60 y 80 dólares, *versus* 1,75 dólares que cuesta la simvastatina.

El Centro de Control de Enfermedades de los EUA (CDC) envió a sus organismos de salud dos alertas (12 de agosto de 2004 y 4 de febrero 2005) con recomendaciones para detectar, diagnosticar y prevenir el contagio por virus H5N1 en el país y para aquéllos que se encuentren trabajando en laboratorios con el virus N5H1 (más sobre alertas: visitar *Health Updates on Avian Influenza*).

El CDC no recomienda restringir los viajes a países afectados por el momento, no obstante se les recomienda a los viajeros a países con brotes conocidos que no visiten granjas, ni tengan contacto con animales o con cualquier superficie que parezca estar contaminada con heces de aves de granja u otros animales (más sobre prevención en viajeros: visitar *CDC gov Travelers' Health*).

El gobierno de los Estados Unidos ha determinado que existe un riesgo en la manipulación de productos derivados de aves, o aves vivas o muertas provenientes de países que han tenido brotes de H5N1, y ha implementado la restricción de importaciones sólo a aquéllos que cumplan con importantes normas regulatorias de salubridad (entre ellas el debido procesamiento de productos). [Ver *Embargo of Birds from Specified Countries*].

Influenza aviaria en animales

Además de humanos y aves, se conoce que cerdos, tigres, leopardos, hurones y gatos domésticos pueden ser infectados con virus aviario tipo A (H5N1). A principios de 2006 Alemania reportó un caso de infección por H5N1 en una especie de comadreja. Es posible que el virus que apareció en Asia en 2003 haya infectado otros mamíferos. Mientras que los gatos no son susceptibles a contraer este virus, es sabido que ellos pueden enfermarse y morir por virus de influenza aviaria tipo A (experimentalmente y naturalmente); además, en condiciones de laboratorio se ha visto que los gatos pueden contagiarse entre sí, aunque no se sabe si pueden hacerlo naturalmente.

También se ha diagnosticado el virus de influenza aviaria en tigres en cautiverio. En diciembre de 2003 dos tigres y dos leopardos murieron en el zoológico de Bangkok después de haber ingerido carcasas de pollo crudo. Una investigación demostró que tenían el virus H5N1. En febrero y marzo de 2004 el mismo virus fue hallado en un leopardo y un tigre blanco, respectivamente; ambos murieron en el zoológico cercano a Bangkok. En octubre de 2004, 147 de 441 tigres cautivos en un zoológico de Tailandia murieron o fueron eutanasiados como resultado de una infección después de comer carcasas de pollo crudo. Los resultados de una investigación subsecuente demuestran que hubo al menos una transmisión de tigre a tigre.

Los casos de gatos domésticos infectados estuvieron asociados a los brotes con H5N1 en aves de corral o pájaros, y se estima que puede ocurrir cuando los gatos comen crudas las aves infectadas. No hay evidencia de que los gatos puedan contagiar a humanos. Los gatos en América no tienen riesgo de contraer el virus, ya que el mismo no ha entrado al continente. El CDC hace notables esfuerzos con sus pares nacionales e internacionales para evitar la entrada del virus influenza A (H5N1) monitoreando la situación en África, Asia y Europa y dando información al público en la medida que está disponible. [Más información sobre la influenza en el gato: ver *Avian influenza - Frequently asked questions (from the American Veterinary Medical Association)* y *H5N1 in Cats (from the Food and Agriculture Organization, United Nations)*].

Los perros no son susceptibles de contraer virus de gripe aviaria, pero debido a que se ha hallado virus aviario influenza tipo A (H5N1) en otros animales carnívoros se eleva la posibilidad de que estas cepas de virus sean capaces de afectar perros. Un estudio no publicado llevado a cabo en Bangkok en 2005 por el Instituto Nacional de Salud Animal indicó que los perros podrían ser infectados con el virus, pero no fue detectada una enfermedad asociada. Esta limitada información no determina definitivamente si los perros son susceptibles.

Preparación para la Pandemia de Influenza aviaria

Tres condiciones son necesarias para que se produzca una pandemia: a) que aparezca un nuevo subtipo de virus para el cual no exista inmunidad humana, o la haya en pequeño grado; b) debe afectar a humanos y causar enfermedad; c) debe contagiarse fácilmente y continuamente (sin interrupción) entre humanos. El virus H5N1 hallado en Europa y Asia cumple con las dos primeras condiciones: es un nuevo virus para humanos (nunca ha circulado extensivamente entre personas) y ha infectado a cientos de humanos matando más de la mitad de los afectados. Sin embargo, la tercera condición de contagio fácil y continuo entre humanos no ha ocurrido. Para que se diera una pandemia el virus debería mejorar su transmisibilidad entre humanos; esto podría ocurrir por mutación adaptativa o intercambio genético (reassortment) del virus H5N1. El intercambio genético puede ocurrir cuando el material genético es intercambiado entre virus aviario y humano durante una coinfección (infección con ambos virus y al mismo tiempo de

un humano u otro mamífero). El resultado podría ser un virus altamente transmisible o pandémico entre humanos. Un proceso más gradual es la mutación adaptativa en la cual la capacidad de un virus aviario para unirse a células humanas aumenta durante la infección.

Conclusión

Muchos expertos y autoridades sanitarias de todo el mundo están preocupados por la posibilidad de una diseminación global del virus de influenza aviaria H5N1 y la posibilidad de que esto devenga en una pandemia. Si la pandemia de influenza de 1918 ocurriera actualmente, se podrían afectar de 175 a 350 millones de personas, y si la pandemia fuera por el virus de la influenza H5N1 las posibilidades de afectación serían mayores.

No es posible prever cuándo una epidemia de influenza puede ser mínima (1968), moderada (1957) o severa (1918). Lo que el pasado parece predecir es que

éstas ocurren tarde o temprano; y que si ocurre por el virus H5N1 los agentes antivirales se verán complicados en su utilidad. Todavía debemos esperar un tiempo para contar con una vacuna efectiva Hay que tener en cuenta, por otra parte, que en muchos países pobres del mundo la gente no tendrá acceso ni a los antivirales ni a la vacuna. Si los estudios epidemiológicos, de laboratorio y clínicos confirman la utilidad de las estatinas en influenza aviar, tal vez éstas se conviertan en una opción frente a la amenaza de una pandemia sin otras herramientas de contención.

OSVALDO F. TEGLIA

Jefe de la Sección Infectología. Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, SF. Profesor de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar, Bs. As.

oteglia@cas.austral.edu.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Li KS, Guan Y, Wang J, y col. *Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia*. Nature 430: 209-13, 2004.
2. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, y col. *Influenza: emergence and control*. J Virol 78: 8951-9, 2004.
3. De Jong MD, Thanh TT, y col. *Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) influenza*. N Engl J Med 353: 2667-72, 2005.
4. Fedson DS. *Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development*. J Publ Health Policy 26: 4-29, 2005.
5. Fedson DS. *Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis*. CID 43: 199-205, 2006.

Sólo la inteligencia se examina a sí misma.

JAIME BALMES