

Una amenaza potencial: La Gripe Aviar

J. Sillero E. de Cañete

Uno de los eventos epidemiológicos más significativos en estos últimos años ha sido la constatación de que el virus A (H5N1), agente de la gripe aviaria, ha atravesado la frontera de las aves para afectar a otros animales y, lo que más nos importa, al hombre. Hasta ahora, como se verá a lo largo de este comentario, la invasión en los humanos ha tenido carácter muy limitado. Pero ello no obsta para que exista el fundado temor en cuanto a que su contagiosidad se amplíe, a favor de mutaciones del virus que se adapten mejor a las condiciones del nuevo huésped o, incluso –posibilidad nada desdeñable–, se produzca, por recombinación con el virus gripal humano, una deriva capaz de conducir a verdaderas epidemias, acaso con extensión pandémica, de alta morbi-mortalidad. Porque, según lo que sabemos hasta ahora del virus gripal aviario, en humanos muestra una notable agresividad, que comporta cuadros graves, frecuentemente letales.

Esta amenaza ha sido diversamente cuantificada en Naciones Unidas y en la Organización Mundial de la Salud. Un alto cargo de la ONU, el británico David Nabarro (coordinador de la lucha contra esta enfermedad), ha asegurado que una tal pandemia podría ser responsable de un número de muertes oscilante entre 5 y 150 millones a nivel mundial. El portavoz de la OMS Dick Thompson, por su parte, rebajó sensiblemente el impacto letal, fijándolo entre 2 y 7.4 millones de víctimas. El cálculo de este último se basa en la historia de la llamada *gripe española*, la de mayor virulencia conocida: 40 millones de fallecidos, cuando aún no existían unas posibilidades terapéuticas ni remotamente comparables a las actuales. Como señala Moscona (1), para que una pandemia de este tipo se consuma, son precisos tres requisitos:

1. Emergencia de una cepa viral frente a la cual no ha estado previamente expuesta una gran masa poblacional.

Palabras clave: Gripe aviar. Epidemias de influenza. Neumonía viral. Oseltamivir.

Fecha de recepción:

Seminario Médico

Año 2006. Volumen 58, N.º 1. Págs. 121-128

2. Capacidad del virus en cuestión de transmitirse con facilidad de persona a persona, y

3. Potencialidad de agente infectante para causar enfermedad en una gran parte o la totalidad de los contagiados. Realmente, la primera y tercera condiciones son cumplidas por el H5N1 aviar, en tanto que la segunda está aún en vías de desarrollo.

Un Comité de la OMS (2) ha publicado en *New England* una excelente puesta al día sobre nuestro actual conocimiento acerca de la infección por virus A (H5N1) aviario en humanos, que pretendemos glosar resumidamente. Está basado en un documento presentado en el mitin celebrado por esa institución en Hanoi el 10-12 de mayo de 2005, en el que se recoge toda la información del comportamiento de la afección en varios países del continente asiático (Vietnam, Tailandia, Cambodia, Indonesia) (3). El número total de casos censados apenas rebasa el centenar desde 2003 hasta el presente, pero su tasa de mortalidad es superior al 50% (57 de 112).

Contagio

Es bien conocido que entre los mecanismos de transmisión de la influenza humana figuran la inhalación a través de vía aérea (glotitas de Pflügge y núcleos goticulares de Wells emitidos por el paciente al toser, estornudar o simplemente respirar; los últimos desecándose y manteniéndose flotantes bastante tiempo), el contacto directo (manos) o indirecto (fómites) y la autoinoculación (vía conjuntival, por ejemplo).

Estas rutas se modifican sensiblemente en lo que concierne a la influenza aviaria H5N1. La transmisión se realiza principalmente desde las aves (volatinería) al hombre (4), de manera que son los sujetos que tienen contacto (sea profesional o doméstico) con animales contaminados los que se encuentran más expuestos: sufren la enfermedad o al menos ofrecen seropositividad para este tipo de virus (5). Se ha comprobado más de una vez un paralelismo entre la epidemia aviaria y la aparición de casos en humanos. El contagio puede hacerse por la manipulación o a través de la ingestión su carne insuficientemente sometida a cocción. Los felinos (gatos, leopardos, tigres) pueden asimismo ser contaminados (6).

La transmisión de humano a humano es razonable, teniendo en cuenta el registro de varios casos dentro de una misma agrupación familiar (7); sin embargo, y en contraste con el virus gripal humano, aquí el contacto ha de ser íntimo y más sostenido, de manera que los cuidadores de enfermos pocas veces se han visto afectados (8) (experiencia en Vietnam: sólo se cita una enfermera infectada por un paciente). En todo caso, como se ha constatado a través de detección de RNA viral mediante PCR-RT, la capacidad contagiante a través de la cadena humana parece ir *in crescendo*, en especial en pacientes de edad avanzada (9). Se ve, pues, que el virus va adaptándose paulatinamente a la condición inmune del hombre.

El contagio humano admite aún otras posibilidades ambientales: ingestión de agua contaminada, fómites que

permiten la autoinoculación (p.e.: manipulación de heces de animales como fertilizante), etc.

Cuadro clínico

El período de incubación de la influenza aviaria H5N1 es más prolongado que el de la gripe inducida por virus humanos, oscilando por lo general entre 2 y 5 días (10), según se deduce del estudio de contagios intrafamiliares, aunque existen casos de una muy superior duración (hasta 15 días), en contaminaciones a partir de fuentes animales o fómites.

Tras esa fase de silencio clínico, surgen los primeros síntomas generales, tales fiebre elevada (superior a 38°), mialgias y cefalea (menos constantes que en la humana) y respiratorios (1). Estos últimos destacan por la levedad e inconstancia de los datos de vías aéreas superiores (rinofaríngeos) frente a la consistencia de los del tracto respiratorio inferior, de rango sin duda neumónico: disnea, taquipnea, expectoración que a veces es hemoptoica, y estertores inspiratorios consonantes, junto a otros signos de ocupación alveolar (11); la radiología confirma la impresión clínica, mostrando ora infiltrados intersticiales, ya zonas de franca consolidación, con broncograma aéreo inclusive. Estas anormalidades radiológicas son patentes al término de la primera semana de enfermedad. Se trata de una neumonía viral y no superinfección bacteriana secundaria, según se evidencia en el estudio de la secreción bronquial eliminada. Los focos pulmonares pueden ser múltiples; en

cambio, la participación pleural no es frecuente (11).

Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea, dolor abdominal) no son raros, y se explican si tiene en cuenta la presencia del virus en el tracto gastroentérico y heces (14).

La gripe aviaria instalada en el hombre se caracteriza por exhibir un sesgo evolutivo peyorativo: la neumonía a veces progresa a infiltrados difusos bilaterales, con la clínica de un síndrome de distrés respiratorio agudo, que obliga a la ayuda ventilatoria para combatir el fracaso de la hematosis. Un fracaso que en ocasiones se hace multiorgánico, con miocardiopatía (taquiarritmias, dilatación ventricular), necrosis tubular aguda oligoanúrica, etc. (11). Ello explica la alta tasa de mortalidad de la influenza aviaria H5N1, aunque es seguro que cuando se diagnostiquen con asiduidad casos más leves aquélla proporcionalmente se reduzca.

Entre los hallazgos de laboratorio se incluyen una leucopenia linfopénica, trombocitopenia no pronunciada y elevación moderada de aminotransferasas (11). A veces surge marcada hiperglicemia (¿por el uso de corticoides?) y aumento de creatinina. El hundimiento de los linfocitos puede tener mal pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico se presume por motivos epidemiológicos, pero se confirma a través de datos virológicos e inmunológicos (13):

1. Cultivo del virus, mejor a partir de secreciones faríngeas que nasales.

2. Investigación del ARN viral por reacción en cadena de la polimerasa - reversotranscriptasa.
3. Detección del antígeno H5 mediante inmunofluorescencia, utilizando un anticuerpo monoclonal.
4. Elevación del título de anticuerpos específicos de H5, al menos en cuatro veces su valor basal.

Tratamiento

La medicación frente a los virus gripales está integrada por dos grupos farmacológicos: adamantanos e inhibidores de la neuraminidasa.

1. Los primeros, representados por *amantadina* y *rimantadina*, actúan sobre el virus intracelular, interfiriendo la liberación de su cubierta. Definitivamente, se ha comprobado su nula eficacia ante el virus aviario (14).
2. Los inhibidores de la neuraminidasa en este momento comercializados son *oseltamivir* y *zanamivir*. Su actividad se ejerce sobre una enzima crítica para la liberación del virión en la superficie de la célula desde la que emerge, en la que se encuentra fijado por un receptor de ácido siálico. Si no se libera del anclaje, se detiene la replicación viral (15). Está bien demostrado que *oseltamivir* resulta eficaz en terapia para el virus aviar A H5N1, más si se utiliza precozmente, si bien en casos graves el curso progresivo puede no ser frenado por el antiviral (16).

La dosis recomendada es semejante a la usada en la influenza humana: 75 mg dos veces al día durante 5 días; no obstante, dada la mayor gravedad habitual del cuadro clínico y su infe-

rior potencia curativa, es quizá recomendable doblar la dosis: 150 mg dos veces, durante 7 días (17). Aunque la resistencia a los fármacos inhibidores de neuraminidasa es rara, ya ha sido descrita en casos de influenza aviaria H5N1; puede resultar de la sustitución de un único aminoácido de su molécula (His274Tir).

Zanamivir es activo por inhalación, y se ha mostrado eficaz en modelos animales, aunque no ha sido estudiado a fondo en el hombre con virus H5N1 (18).

Existe una investigación en marcha en este campo, que se extiende al mismo zanamivir, panamivir (anti-neuraminidásico de acción prolongada), ribavirina e interferón α .

3. Los *agentes de mediación inmune* también han jugado algún papel en el tratamiento de este tipo de influenza: los corticoides se usaron en casos de distrés respiratorio agudo, más bien con resultado negativo. Interferón α actúa a la vez como antiviral e inmunomodulador, pero ya se ha anticipado que aún se encuentra en fase de ensayo.

Profilaxis

Comprende una serie de iniciativas (2):

1. Vigilancia sobre las aves domésticas y otros animales susceptibles, con sacrificio en caso de aparición de un brote epidémico.
2. Vigilancia de los contactos con estos animales contaminados, o con enfermos hospitalizados afectados de gripe aviar confirmada o sospechada.

3. Establecimiento de anillos concéntricos de aislamiento ante un caso índice, al modo que se hace en otras afecciones altamente contagiosas (viruela por ejemplo).

4. Profilaxis de los expuestos con antineuraminidasas, por el momento oseltamivir o zanamivir.

5. Vacunación en las zonas endemoepidémicas para gripe aviar, por ahora limitadas a Asia sudoriental. Las primeras vacunas aplicadas no fueron efectivas; hasta el presente, no se dispone de ninguna comercializada. Se encuentran en fase experimental vacunas preparadas con virus inactivados y otras de virus atenuados (instiladas por vía nasal), dotadas al parecer de buena capacidad inmunógena. Es posible que se requiera más de una dosis en cada sujeto y el uso de coadyuvantes.

6. Almacenamiento de antineuraminidásicos en áreas críticas, aptos para su inmediato empleo a gran escala.

Estudios virológicos

En 2001, apareció en *Science* un trabajo de Hatta et al. (19) en el que se daba cuenta de las bases moleculares responsables de la alta virulencia de los virus Hong Kong A H5N1. Se ha postulado la presencia de al menos tres factores condicionantes de su agresividad:

– una hemaglutinina altamente clivable que se activa por diversas proteasas celulares;

– en la proteína con actividad polimerasa 2 (PB2), existe una sustitución aminoacídica (Glu271Lis) que

incrementa notablemente la capacidad replicativa, y

– en la proteína polimerasa 1 (PB1), se denota otra sustitución no estructural (Asp92Glu) que presta al virus una resistencia notable frente a citoquinas pro-inflamatorias del tipo interferones y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Estos datos, referidos a aislados obtenidos en 1997, han sido refrendados luego en 2004, demostrándose además que el virus sigue evolucionando, con cambios en su antigenicidad (20) y su dotación genética, lo que le permite ampliar paulatinamente el espectro de sus dianas animales. Es verosímil que, cada vez más, se muestre capacitado para invasividad en la especie humana a gran escala.

Se ha registrado un crucial avance en biología molecular al lograrse el secuenciado genético del virus de la influenza A responsable de la pandemia de 1918 por Taufenberger et al. (21), seguido de la reconstitución del virus por el equipo de Tumpey et al. (22) mediante técnicas de genética inversa. Ambas conquistas han sido publicadas en 2005, por *Nature* y *Science* respectivamente, y nos permiten contemplar las vicisitudes de las tres pandemias del siglo pasado y la posible evolución en un próximo futuro.

La llamada *gripe española* fue el resultado de la transmisión al hombre de un virus aviario H1N1 dotado de gran agresividad, en razón cambios mutacionales producidos en el virus invasor. A partir de ahí, las otras dos pandemias han sido el resultado de la concurrencia de dos virus: en la

gripe asiática de 1957, el virus humano H1N1 preexistente confluyó con otro aviario tipo H2N2, produciéndose la reorganización de aquél, que incorporó tres segmentos genéticos (HA, NA y PB1) con respecto a la estructura de los cinco segmentos restantes. En 1968, la *gripe de Hong Kong* volvió a repetir la confluencia: un virus aviario H3 y el humano H2N2, con sustitución de dos segmentos del último (HA y PB1), resultando así un H3N2 responsable de aquella pandemia y brotes epidémicos susubsiguientes, hasta la actualidad; este virus A contiene todavía 5 segmentos genéticos correspondientes al virus A de 1918.

Qué va a ocurrir ahora es algo que no sabemos: si se produce la invasión masiva de humanos por el H5N1 aviario, ambos mecanismos patogénicos, sea mutaciones o fusiones, son factibles. Teniendo en cuenta el papel de las proteínas con actividad polimerasa (PA, PB1 y PB2) y la importancia de ciertas mutaciones de sus aminoácidos en punto a capacidad invasiva, su seguimiento probablemente será decisivo para adelantarse a los acontecimientos epidemiológicos (23).

La respuesta inmune del huésped es digna de consideración. Hasta ahora, la escasa incidencia de víctimas humanas a pesar de la extensa exposición a aves infectadas, indica que hay una barrera inmunitaria bastante efectiva en el humano.

Existe en el contagiado una elevación notable de reactantes de fase aguda (24):

– citoquinas del tipo interleukinas-1 β , 6 y 10, receptor soluble de IL-2, TNF- α e interferón- γ ;

– quimioquinas tales como proteína-10 inducible por interferón, proteína-1 quimioattractiva monocitaria y monoquina estimulada por interferón- γ .

Esta reacción es tanto más intensa cuanto mayor la gravedad del ataque vírico, máxima en los pacientes fallecidos. La respuesta inmune humoral mediante anticuerpos neutralizantes se evidencia al cabo de 10 a 14 días de enfermedad, y puede resultar amortiguada por la corticoterapia.

En conclusión: la aparición en humanos de casos de gripe aviaria es ya una ominosa realidad, como lo es su alta letalidad; por fortuna, hasta el presente, la capacidad de atravesar la barrera aves-hombre es limitada, pero ello no supone una patente de seguridad para el futuro, en especial si se producen derivas virales por recombinación con virus gripales humanos. La obtención de una vacuna eficaz y dispensable con rapidez a nivel mundial es ya una necesidad imperiosa.

Al término de este trabajo, hemos conocido que ya se han detectado en Europa aves contaminadas con el virus gripal A H5N1, (Rumania, Turquía, etc). Obviamente, se ha procedido al sacrificio de animales infectados y a la vigilancia estrecha de los contactos humanos. Un paso más. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Médico Internista. Miembro de la Asociación Española de Médicos Escritores.*
