

REVISIÓN DE TEMA

INFLUENZA AVIAR

Julio César Klínger Hernández *

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

En mayo de 1997 en Hong Kong un bebe de tres años murió de neumonía por un germen que no fue posible identificar inicialmente. Después tres laboratorios encontraron en sus muestras el virus de influenza A(H5N1) típico de aves acuáticas y nuevo en humanos. Hasta junio de 1998, 17 personas enfermaron con 6 defunciones; fue difícil cuantificar la verdadera incidencia de esta nueva enfermedad, porque estos fueron solo los casos hospitalarios, la epidemia se freno eliminando las aves domésticas de Hong Kong.

El virus siguió circulando en miles de aves domesticas y migratorias del sudoeste asiático (China, Japón, Corea, Tailandia, Vietnam, Indonesia, Camboya, Laos, Pakistán y Taiwán). En febrero de 2003 reaparece en humanos, en una joven que viajo a Fujian (China) y en su padre residente en Hong Kong, la joven murió. Hasta mayo de 2006, 124 personas han fallecido por acción del virus A(H5N2); la enfermedad que estaba en países asiáticos esta apareciendo en Europa paulatinamente (Polonia, Turquía,

Croacia, Canadá y Bulgaria), haciendo temer que el virus siga desplazándose hacia el occidente por las aves migratorias.

La alarma mundial es porque este virus es nuevo en la especie humana que no tiene defensa previa contra él, está en duda su transmisión humana a humano, que si es eficiente puede generar una pandemia mortal. La humanidad tiene malos recuerdos de las epidemias de influenza; desde el siglo XII se han identificado 9 pandemias, las más conocidas son las 3 del siglo XX: 1) La mas famosa en 1918 acabo con 100 millones de vidas, causada por el virus H1N1, 2) En 1957-1958 por H2N2 con 4 millones de muertos y 3) En 1968-1969 H3N2 causo 0.75 millones de muertos. El mejor ejemplo de dramatismo de las epidemias de influenza es el documento escrito por el Dr. Víctor Vaughn, médico del ejército norteamericano durante la epidemia de 1918: *"I saw hundreds of young stalwart men in uniform coming into the wards of the hospital. Every bed was full, yet others crowded in. The faces wore a bluish cast; a cough brought up the blood-stained sputum. In the morning, the dead bodies are stacked about the morgue like cordwood"*.

Recibido para evaluación: marzo 1 de 2006. Aprobado para publicación: marzo 25 de 2006

* Medico especialista en Medicina Interna, Universidad del Cauca y Magíster en Inmunología y Microbiología, Universidad de Louisville, (Ky, USA). Profesor Laboratorio de Enfermedades Infecciosas e Inmunológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán- Colombia.

DEFINICIÓN DE INFLUENZA

Influenza es una infección aguda respiratoria alta y baja con síntomas sistémicos de variada intensidad causados por los virus de influenza, las epidemias son frecuentes y la morbilidad alta en la población general y a menudo mortal en enfermos cardiopulmonares crónicos y ancianos. Influenza es conocida como una enfermedad con un cuadro clínico estable, pero frecuentemente aparecen nuevas versiones de virus de influenza que saltan las barreras inter especies, pasando de los animales al hombre con cuadros clínicos severos como es el caso de la enfermedad producida por el virus de influenza A (H5N1), las principales razones de esta variabilidad viral son: 1) Los virus de influenza infectan al hombre y varias especies animales y 2) los virus de influenza son altamente mutagénicos, especialmente por su genoma segmentado hay intercambio de fragmentos genómicos entre ellos generando nuevas cepas con nuevas características biológicas y clínicas.

ETIOLOGÍA

Los virus de influenza son de la familia Ortomixovirus, las partículas virales son esféricas de 15-20 nms de tamaño, en cultivos seriados toman formas pleomórficas y fibrilares, tienen envoltura y el genoma tiene 8 segmentos de ARN cadena sencilla y polaridad negativa. El virus es resistente en el medio ambiente por largo tiempo, los tejidos, heces y aguas; se inactiva a 56C por 3 horas y en 30 minutos a 60C, también se inactiva, con el pH ácido, por agentes oxidantes como dodecil sulfato de sodio, solventes lípidos, -propionolactona, desinfectantes como formalina y compuestos yodados.

La partícula viral tiene 1% ARN, 70-75% proteínas, 20-25% lípidos y 5% carbohidratos, el ARN es rodeado por la nucleoproteína (NP) que forma la nucleocápside rodeando la nucleocápside está la proteína mayor llamada matriz (M1) y una segunda proteína derivada del segmento M1 (M2) útil en replicación viral, externamente hay una capa de lípidos donde se inserta las proteínas HA y NA que sobresalen como espigas

La HA posee tres subunidades de un dímero compuesto por HA1 y HA2 unidos por enlaces disulfuro, su función es unirse al receptor celular, también se une a receptores de eritrocitos y causa hemoaglutinación. La neuramidasa es una proteína esencial para la entrada y salida del virus de la célula huésped, removiendo residuos de ácido siálico de la membrana celular.

Las partículas de los virus de influenza poseen un complejo que funciona como polimerasa de ARN dependiente de ARN, formado por tres proteínas: 2 básicas (PB1 y PB2) y proteína ácida (PA). También hay dos proteínas no estructurales NS1 y NS2 de función desconocida

Los virus de influenza se clasifican: 1) por la antigenicidad de la nucleoproteína (NP) en serotipos A, B, y C, 2) Se subdividen por las características de la Hemaglutinina (15 subtipos) y la Neuramidasa (9 subtipos) y, 3) Por la severidad de la infección en aves los virus de influenza son de baja y alta patogenicidad, las cepas más virulentas tradicionalmente son H5 y H7 de las aves.

Los virus de influenza A tienen gran variación antigénica, los B poca y los C ninguna. Los serotipos A y B son similares e infectan al humano. El serotipo A está diseminado en muchas especies animales, la B solo en humanos y la C en humanos y cerdos. El serotipo A es el más patogénico y variable en severidad.

Los búhos de agua y otros acuáticos como patos, garzas, grullas, etc. son los principales reservorios del virus, las heces y secreciones respiratorias contienen gran cantidad de virus que infecta a otros por la conjuntiva y mucosa respiratoria, puede transmitirse por aerosol, agua bebida y moscas, puede mantenerse en el ambiente y reaparecer después de un evento catastrófico o estresante

En las estaciones suelen presentarse oleadas migratorias en aves y aumento de los aislamientos virales en épocas frías. El virus se une a residuos del ácido siálico que se encuentran unidos a galactosa en el enlace ?2,6 en células de epitelio digestivo y respiratorio humanos. En aves y equinos, dichos residuos se encuentran unidos a galactosa en el enlace ?2,3.

GENÉTICA VIRAL Y CAMBIOS GEONÓMICOS

Los virus de influenza tienen gran variabilidad genética, biológica y clínica determinados por varios mecanismos genéticos, los principales son dos: 1- "Antigenic Shift" ocasionado por intercambio de fragmentos genéticos entre dos virus de influenza diferentes que coincidan en una misma célula, estos son los cambios mayores. 2- cambios genéticos puntuales como mutaciones, deleciones, inserciones, traslocaciones que hace que una proteína cambie su antigenicidad, estos se consideran cambios menores. La variabilidad antigénica le permite evadir el sistema inmune, la gente tiene anticuerpos y linfocitos T contra múlti-

ples virus influenza pero no tiene anticuerpos para H5N1 y los virus de animales.

El origen de las cepas que producen epidemias a menudo es desconocido pero se cree que son por la gran frecuencia de rearreglos o re-distribución o recombinación de fragmentos de los genomas ocurridos en animales y personas infectadas simultáneamente por dos cepas de influenza diferentes. Desde enero del 2002 el genotipo Z de H5N1 que contiene delecciones de NA y NS1 comenzó a circular en el sur de China. En el 2003 H5N1 comprendía una mezcla de 8 genotipos circulantes pero en 2004 ya era un solo genotipo (Z) dominante, altamente patógeno en patos y otras aves donde era inofensivo.

El virus H5N1 que infecta aves tomo todos sus 8 fragmentos de aves y se une al receptor "2,3) acido sialico típico de influenza de aves. El tiempo y la distribución de la infección por H5N1 en China 2001 coinciden con el periodo de migración temporal hacia el sur de china

PATOGÉNESIS

La influenza se considera una enfermedad constante en su cuadro clínico sin embargo esporádicamente es más severa y fatal, la mayor virulencia depende de: 1- De la facilidad de romper la unión entre H1y H2, 2- Las interacciones entre hemaglutinina y neuramidasa, 3- Las mutaciones de las proteínas PBs, ejemplo: PB1-F2 induce apoptosis mitocondrial e inhibe la respuesta de interferón- celular y 4- Las cerpas H5N1 inducen secreción de citoquinas pro inflamatorias en gran intensidad conduciendo gran inflamación, choque y falla multisistémica orgánica, este mecanismo es el más grave en las neumonías por los virus H5N1.

En el moco hay inhibidores del virus como acido sialico libre e inhibidores de neuramidasa sin embargo algunos virus escapan, el sitio de mayor replicación es el epitelio columnar ciliado, las células se inflaman y el núcleo se encoque y las cilias se pierden, citoplasma vacuolado

CLÍNICA

El virus de la influenza compromete todo el tracto respiratorio: ojos, nariz, senos paranasales, faringe, laringe, traquea bronquios, bronquiolos, el virus puede producir cualquier cuadro clínico respiratorio. El CRUP laringeo es mas frecuente en niños, hay mas inflamación de garganta y mialgias en adultos, convulsiones y vomito raro y ocasional en ni-

ños. Incubación de 24-96 horas con inicio súbito severo, mialgia, escalofrió, fiebre cefalea, dolor de cabeza, ojos llorosos, tos seca, dolor torácico, voz ronca y apagada, al tercer día la fiebre cae, en muchos casos recae pero menos severo, cansancio posterior por semanas, pacientes mas severos muestran ardor retroesternal, pecho apretado, tos productiva, estertores y roncus, Rx clara más frecuente en gente con EPOC y viejos.

Neumonía

Los cuadros severos de influenza inducen neumonía que puede ser primaria o secundaria. La neumonía primaria es el mismo virus generando primaria hay fiebre leucocitosis, disnea, hipoxia, cianosis, el esputo no muestra la causa y mueren por hemorragia difusa, mas frecuente en gente con enfermedad cardiopulomnar preexistente, este es el cuadro clínico generado por la cepa H5N1. La Neumonía secundaria es infección bacteriana sobre agregada con especial sinergismo con estafilococos, hemofilus y neumococos.

Se discute si los síntomas sistémicos son por viremia y se describen: miositis y mioglobinuria con necrosis y aumento de enzimas musculares, con gran dolor muscular, Síndrome de Reye, Otitis media

TRATAMIENTO

Existen 2 clases de medicinas para tratamiento de infecciones de influenza: 1) Inhibidores del canal M2, de iones de calcio y del Ion hidrogeno esenciales en replicación viral: amantadita, rimantadina y 2) Inhibidores de la Neuramidasa (zanamivir y osettamivir), bloquean la enzima que lisa las membranas celulares para ingreso y egreso del virus.

Amantadita y rimantadina bloquean la entrada y liberación de virus por el endosoma, son buenos como profilaxis pero tienen problema usarlos largo tiempo (inmunosuprimen), se usan en epidemias especialmente en gente de alto riesgo y personal expuestos. Los virus se vuelven rápidamente resistentes a los inhibidores de canales, 5 o 7 días después de iniciados los síntomas 35% de los aislados virales son resistentes en un paciente. Los inhibidores de neuramidasa son poco resistentes a cepas A y B son sensibles, dos mecanismos de resistencia: dependientes de neuramidasa y no dependientes, los no dependientes cambios en la hemaglutinina y las dependientes sustituciones de Aminoácidos. Amantadine es inefectiva contra influenza B y la cepa H5N1H5N1 y H1N1: por la mutación Glu92 de NS1.

La necesidad de nuevas alternativas terapéuticas esta haciendo surgir otras potenciales en terapia de influenza: la interferencia del ARN viral con ARN sintético e interferón alfa en investigación.

PREVENCIÓN Y VACUNA

Es la mejor estrategia contra la infección hay varias comerciales con buena protección., sin embargo están sujetas a las variaciones antihigiénicas de los virus, además producir estas vacunas es difícil porque necesitan laboratorios de alta tecnología de protección y porque los virus de influenza crecen en embrionados de pollo pero las cepas A(H5N1) se producen pero en muy pequeña cantidad. Para solucionar esos problemas ya hay vacunas recombinantes en plasmidos que son efectivas para H5N1. Hasta ahora la mejor protección contra la influenza aviaria es la eliminación de las aves en el área donde se detecte la infección en humanos.

Detección de virus de influenza

Deben hacerse para identificar el virus en 24 horas y descartar otras infecciones virales. Existen muchas pruebas útiles destacando: 1) La detección rápida de antígenos virales por inmunofluorescencia (IFI) e inmunohistoquímica en hisopados o aspirados faríngeos, 2) Cultivos virales complementados con identificación por IFI, 3) Reacción en cadena polimerasa (PCR) detectando el gen de hemaglutinina principalmente, para identificar las diferentes cepas de influenza. 39 Serologías con ELISA y pruebas de inhibición de la hemoaglutinación detectan las diferentes clases de anticuerpos antivirales. Toda muestra sospechosa de gripe aviar debe ser enviada a un laboratorio de referencia de la OMS. Las muestras provenientes de humanos, aves y cerdos u otro animal nunca se procesan en el mismo laboratorio, en esta dirección electrónica están las guías de la OMS respecto a Influenza aviar:

Algunas recomendaciones en caso de epidemia de influenza aviaria

Proteger y restringir el ingreso de alimentos potencialmente contaminados a ciudades y al país,

Monitoreo granjas avícolas, educación a los avicultores, identificar aves enfermas o muertas y reportar inmediato, Aislamiento inmediato de casos humanos y animales, tener equipo clínico de expertos para la atención de estos casos, identificar coliseos y grandes estructuras para atención de enfermos, Centralizar la información, No crear pánico en la población, centralizar los casos en un solo punto de aten-

ción medica, iniciar búsqueda de alternativas terapéuticas. (Disponibilidad fármacos, vacunas), manejo de desperdicios y cadáveres, manejo de aguas y deposiciones, aislamiento voluntario, establecer niveles de infección para declarar la cuarentena en una población, tener planes de contención y manejo institucional de la epidemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans - Hong Kong, May-December, 1997. *MMWR* 1997;46(50):1204-7.
2. **Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, Ozaki H, Peiris, M, Yi Guan, Leo Poon, Webster RG.** Influenza: Emergence and Control. *J of Virol* 2004. 78: 8951-8959
3. **Cheung, CY, Poon LLM, Lau AS, Luk W, Lau YL, Shortridge KF, Gordon S, Guan Y, Peiris JSM.** Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002. 360:1831-1837.
4. **García-Sastre A.** Inhibition of interferon-mediated antiviral responses by influenza A viruses and other negative-strand RNA viruses. *Virology* 2001. 279:375-384.
5. **Guan Y, Poon LLM, Cheung CY, et al.** H5N1 influenza: A protean pandemic threat. *PNAS* 2004; 101; 21. 8156-8161
6. **Butler D.** Drugs could head off a flu pandemic: but only if we respond fast enough. *Nature* 2005;436:614-5.
7. **Webster R, Bean JW, Gorman OT, et al.** Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Microbiol Rev* 1992;56;1:152-179
8. **Potter CW.** Influenza. Principles and Practice of Clinical Virology. Zuckerman, Banatvala, Pattison, Griffiths, Schoub /Editors). 5th edition. 2004. Chapter 5: 271. John Wiley & Sons
9. **Lamb RA, Takeda M.** Death by influenza virus protein. *Nat Med* 2001;7:12, 1286-1289
10. **Hoffmann E, Lipatov AS, Webby R.J, et al.** Role of specific hemagglutinin amino acids in the immunogenicity and protection of H5N1 influenza virus vaccines. *PNAS* 2005;102(36):12915-12920
11. **Guan Y, Wang J, Smith GJD, et al.** Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *LiK S Nat* 2004: 430, 209-213
12. **Seo SH, Hoffmann E., Webster R.G.** Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nature Medicine* 2002; 8; 9: 950-954.