



## Infectio

Print ISSN 0123-9392

Infect. vol.9 no.3 Bogotá July/Sept. 2005



### ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

## Influenza aviar: la gripa del pollo

### Avian influenza: chicken's flu

GUSTAVO EDUARDO RONCANCIO VILLAMIL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico internista, Hospital Universitario de San Ignacio; profesor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia [roncancio@gmail.com](mailto:roncancio@gmail.com)

Fecha de recepción: 15/08/2005 - Fecha de aceptación: 23/09/2005

### RESUMEN

La influenza aviar es causada por el virus de la influenza tipo A, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae. Es un agente zoonótico que posee glicoproteínas de membrana con actividad de neuraminidasa o hemaglutinina, que le otorgan gran variación antigénica llevando a la aparición de infección respiratoria aguda autolimitada tanto en animales como en humanos. En Colombia, ocurren brotes epidémicos de manera periódica, principalmente en épocas de lluvia (de marzo a junio y de septiembre a noviembre), pero se ha establecido que el virus circula de manera permanente durante todo el año. La aparición de nuevas cepas contra las cuales la población no posee inmunidad lleva a la aparición de pandemias. Se han documentado varias muertes en humanos en el sur de Asia relacionadas con la cepa H5N1, lo cual junto los antecedentes históricos, la epidemiología y la ecología de los reservorios naturales, permiten suponer la aparición de una nueva pandemia, que en caso de presentarse podría afectar entre el 15% y 35% de la población mundial. Las vacunas disponibles en la actualidad no ofrecen protección contra el virus H5N1. Asimismo, medicamentos antivirales como la amantadina no actúan sobre esta cepa y solo los inhibidores de la neuraminidasa como el Oseltamivir han demostrado alguna eficacia terapéutica.

**Palabras clave:** (MESH), influenza aviar, virus de la influenza tipo A, hemaglutininas, orthomyxoviridae, epidemia.

### ABSTRACT

Avian influenza is caused by influenza type A virus, belong to the family Orthomyxoviridae. It is a zoonotic agent with glycoproteins with hemagglutinin or neuraminidase activity, These give a great deal of antigenic variation with the consequent appearance of acute respiratory infection,

self-limited either animals or humans. In Colombia, appear epidemics outbreaks periodically, mainly in rain times (March to June and September to November), but know that influenza is seen year round. The new rods appearance against which the population does not have immunity takes to the beginning of pandemics. Several deaths in humans in the south of Asia has seen documented related to rod H5N1, which together the historical antecedents, epidemiologic and natural reservorios ecology, allow to suppose the initiation from a new pandemic, which could affect between 15% and 35% of the world-wide population. The vaccines available at the present don't offer protectton against virus H5N1. Antivirales drugs as the amantadine doesn't act on these rod and neuraminidasa inhibitor's as the Oseltamivir has demonstrated some therapeutic effectiveness.

**Key words:** Terminos MeSH, influenza, influenza a virus, avian influenza, avian hemagglutinin glycoproteins, influenza virus orthomyxoviridae, disease outbreaks, epidemics.

---

La influenza es una enfermedad altamente transmisible, de distribución mundial, que todos los años se presenta en forma de brotes epidémicos. Es causada por los virus de la influenza (virus FLU) tipo A o B, los cuales tienen una sola cadena de ARN y pertenecen a la familia de los ortomixovirus. El nombre «influenza» se originó en Italia en el siglo XV; se le atribuía la aparición de la enfermedad a la «influencia» de las estrellas. En 1580, se describió la primera pandemia, después de la cual se han descrito otras 31 (1).

En la actualidad, nos enfrentamos ante la posibilidad de una eventual pandemia, considerando que se ha producido una diseminación de la cepa aviar H5N1 que afecta aves en países desde Asia hasta Europa, lo cual genera nuevas oportunidades de exposición y de infección en el ser humano, y favorece la recombinación de la cepa que podría transmitirse de persona a persona.

## DESCRIPCIÓN DEL VIRUS

Los virus FLU pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se caracterizan por la segmentación de su ARN y la presencia de cápside. Se han descrito tres tipos de virus FLU: A, B, C, clasificados de acuerdo con la capacidad de reacción serológica de sus proteínas internas (nucleoproteínas y matriz intracelular). Las características morfológicas de todos los tipos, subtipos y cepas del virus de la influenza son similares ([tabla 1](#)). Su tamaño oscila entre 80 y 120 nm de diámetro. Pueden existir como partículas esféricas o filamentosas y están cubiertos por proyecciones o espinas superficiales (*spikes*) las cuales en los vi-rus FLU A, son glucoproteínas que poseen actividad de neuraminidasa o hemaglutinina. Poseen una envoltura que se deriva de la membrana de la célula huésped y una nucleocápside compuesta de varios segmentos separados (1-4).

### Hemaglutinina y neuraminidasa

El virus tipo A tiene subtipos determinados por los antígenos de superficie encontrados en las espinas. En ellas se expresan dos glicoproteínas de gran importancia: hemaglutinina y neuraminidasa.

Se conocen 16 tipos de hemaglutinina en las cepas humanas, H1 a H16, de los cuales los subtipos H1, H2 y H3 son los que se expresan en el hombre. Además de actuar como antígeno, la espina de hemaglutinina es el sitio de unión del virus con la célula huésped para iniciar la infección. La hemaglutinina permite la adherencia a los receptores de superficie de ácido siálico de la célula huésped y facilitan su entrada. Es la proteína más frecuentemente involucrada en la variación antigénica. Los subtipos H5 y H7 pueden circular entre las aves por meses como formas muy leves de la enfermedad, hasta mutar a una forma muy patógena y de rápida dispersión (2, 4, 5).

Existen nueve variedades de neuraminidasa, N1 a N9, fundamentales en la penetración del virus. Los subtipos expresados en el humano son el N1 y N2. Esta enzima diva la unión entre el

ácido N-acetilneuramínico y la D-galactosa o D-galactosamina adyacente en el eritrocito. Juega un papel importante al promover la liberación de viriones maduros a partir de una célula infectada (2, 4, 5).

**Tabla 1****VIRUS DE LA INFLUENZA**

	<b>Influenza A</b>	<b>Influenza B</b>	<b>Influenza C</b>
<b>GENÉTICA</b>	8 segmentos genéticos	8 segmentos genéticos	7 segmentos genéticos
<b>ESTRUCTURA</b>	10 proteínas virales	11 proteínas virales	9 proteínas virales
<b>HUÉSPED</b>	Humanos, porcinos, equinos, aves, mamíferos marinos	Humanos	Humanos y porcinos
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	Cambios antigénicos mayor y menor Cambio antigénico menor lineal	Cambio antigénico menor	Cambio antigénico mayor
<b>CLÍNICA</b>	Puede causar grandes pandemias con alta mortalidad en población joven	Enfermedad grave, generalmente confinada a ancianos o pacientes en riesgo. Sin pandemias	Enfermedad leve no influenciada por las estaciones

Adaptada de J. Treanor (2).

**Otras proteínas**

La envoltura está compuesta por una doble capa lipídica, en cuya superficie interna hay una proteína de matriz M, la cual proporciona estabilidad al virión y crea un medio ambiente selectivo para la inclusión de proteínas codificadas por el virus que resulta importante en el estadio temprano de la replicación viral. La proteína M también sirve como antígeno específico de tipo (2, 5, 6). Dentro de la envoltura existe la nucleocápside, la cual está fragmentada en 8 segmentos.

Los datos disponibles sugieren que los segmentos del genoma son incorporados al azar a viriones maduros, un proceso que sólo rara vez podría dar como resultado un virión que contenga todos los segmentos del genoma necesarios para la infección, pero que podría explicar una mayor capacidad de infección determinada por la agregación de viriones de la influenza. Al estar agregados, se complementan dos o más partículas virales, mientras que, si se presentaran aislados y cada uno careciera de uno o más segmentos de ARN, podría no producirse infección. Este proceso al azar explicaría también la gran frecuencia de reordenamiento de segmentos de ARN entre dos virus de influenza que ocurre cuando las células son infectadas en forma simultánea con dos virus de influenza diferentes (2, 5, 6).

## Variación antigénica

Las mutaciones puntuales en los genes que codifican estos antígenos ocasionan cambios en las proteínas virales, que permiten evadir la respuesta inmune y llevan a la aparición de enfermedad, aun existiendo anticuerpos previos; esta situación se denomina *cambio antigénico menor (antigenic drift)*. Si llega a producirse un intercambio genético entre diferentes especies de virus de la influenza, con reordenamiento del genoma y generación de un nuevo subtipo viral, se produce el fenómeno conocido como *cambio antigénico mayor (antigenic shift)*. La variación antigénica involucra sobre todo a la hemaglutinina y la neuraminidasa. La hemaglutinina es la más importante, ya que está involucrada con mayor frecuencia y porque los anticuerpos contra esta proteína neutralizan la infección (2, 6, 7).

## Clasificación

La nomenclatura estándar para los virus de la influenza incluye: tipo (A, B o C), lugar de aislamiento inicial, hospedero de origen (en caso de ser humano, no se menciona), designación de la cepa y año de aislamiento. En el caso del virus tipo A, se clasifica de acuerdo con la expresión de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Como ejemplo, está la cepa A/ Pato/China /E319.2/03 (H5N1), la cual es una cepa de virus de influenza tipo A, aislada inicialmente en patos, identificada por primera vez en China, en el año de 2003, con la presencia de hemaglutinina tipo 5 y neuraminidasa tipo 1 (2, 8).

## EPIDEMIOLOGÍA

La influenza es una enfermedad con alta carga de mortalidad. Por mediciones indirectas se calcula que, en Estados Unidos, podrían fallecer 51.000 personas anualmente por causa de la acción del virus (9). Ataca con mayor frecuencia a los niños, pero la mortalidad es mucho más alta en ancianos. Entre las poblaciones que presentan mayor riesgo de morbimortalidad ante la infección se incluyen los adultos y niños con enfermedades cardiovasculares pulmonares, pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hemoglobinopatías o inmunodeficiencia (10). En hogares geriátricos, la tasa de mortalidad relacionada con la influenza se ha reportado en 2,8% anual. Se encuentra, además, que 90% de las muertes atribuibles a la influenza ocurre en pacientes mayores de 65 años (11).

Además de la mortalidad, la influenza produce aumento en las tasas de ausentismo laboral y escolar. Se ha estimado que un caso típico de influenza se asocia con 5 a 6 días de disminución en el rendimiento, 3 a 4 días de estancia en cama y alrededor de 3 días de trabajo o colegio perdidos. Los costos médicos derivados del cuadro viral sólo representan un 20% del costo total de la enfermedad; el resto está dado por el gran impacto económico derivado de la pérdida de productividad (11, 12). Pueden existir epidemias («brote» de influenza limitado a una ubicación: pueblo, ciudad o país), pandemias, las cuales difieren por su comportamiento biológico, o ambas.

## Comportamiento epidémico

Las epidemias comienzan en forma bastante brusca, llegan a un pico en 2 a 3 semanas y duran 5 a 6 semanas. Los indicadores que señalan la presencia de una epidemia incluyen la presencia de casos crecientes de niños con enfermedades respiratorias febriles, aparición de enfermedades virales en adultos y mayor número de hospitalizaciones por neumonía, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, crup e insuficiencia cardíaca congestiva (2,8).

En países como Italia, España, Inglaterra y Estados Unidos (hemisferio norte), se presenta típicamente durante el invierno (diciembre a abril). Si aparece una nueva cepa con una composición antigénica significativamente diferente, pueden detectarse epidemias desde octubre. En el hemisferio sur, las epidemias ocurren de mayo a septiembre. El tipo viral detectado en el hemisferio sur durante esta época permite predecir el tipo de virus que va a aparecer en el hemisferio norte el siguiente invierno. En el trópico, el virus se puede aislar

durante todo el año, si bien las epidemias parecen seguir los cambios de los patrones climáticos, por ejemplo, los monzones en la India y el fenómeno del niño en Latinoamérica (2, 8, 12).

## Colombia

En nuestro país, ocurren brotes epidémicos de influenza cada año, principalmente en épocas de lluvia (de marzo a junio y de septiembre a noviembre), pero se ha establecido que el virus circula de manera permanente durante todo el año. El primer brote documentado virológicamente se detectó en Ambalema, Tolima, en 1994. En abril de ese año, se notificó al Instituto Nacional de Salud un notable aumento en el número de consultas médicas por síntomas respiratorios. Se encontró que, de un censo de 6.278 personas, 50% de la población presentó la enfermedad. En esa oportunidad se aisló la cepa A/Beijing/32/92 (H3N2) (8, 13).

En los meses de septiembre a noviembre de 1996, se presentó en el país una epidemia que se inició en la zona cafetera y después se diseminó a la costa norte, en donde fue denominada popularmente como «el abrazo del pato». Afectó a 10 millones de personas, con una tasa de ataque de 30%, y causó cerca de 1.000 muertes. En ese momento se aisló el virus influenza tipo A/Wuhan/95 LIKE (H3N2). Periódicamente se han venido presentando otros brotes epidémicos, que, al igual que el anterior, fueron bautizados con nombres como *el puño de Tyson* y *el abrazo de Pastrana*.

Después de la epidemia de 1996, se creó en nuestro país un sistema de vigilancia centinela que ha permitido la identificación de las siguientes cepas circulantes de virus influenza: en el año 1996, circuló el virus A/Wuhan/H3N2; en 1997, los virus A/Sydney H3N2 y B/Beijing; en 1998, los virus A/Sydney H3N2 y A/Johannesburg H1N1; en 1999, los virus A/Johannesburg H1N1, influenza A/Panamá H3N2 y B/Sichuan; en el año 2000, circularon los virus A/Panamá y B/Sichuan; en 2001, los virus de influenza B/Sicuani, A/Panamá H3N2 y, en 2002, se identificó la circulación de virus de influenza B/Sicuani, B/Brisbane y A/New Caledonia H3N2. Este mismo seguimiento reportó el aislamiento de 893 muestras desde marzo de 1997 hasta abril de 1999. En un tercio de los aislamientos se identificó virus tipo A (H3N2) y en 3% de los casos virus tipo B/Beijing, aislado en la ciudad de Medellín (8, 14-18).

La vigilancia activa, que de forma permanente realiza el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), para garantizar la sanidad animal del país, permitió detectar en el 2005 la presencia del subtipo H9 del virus de influenza aviar en tres granjas del municipio de El Fresno, en Tolima, en donde ninguna de sus 497.500 aves ha presentado síntomas de la enfermedad. El Laboratorio Nacional de Servicios Veterinarios, NVSL, del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos en Iowa, confirmó que el virus de influenza aviar aislado en Colombia pertenece al grupo A, subtipo H9N2, tal como lo había informado inicialmente el ICA. Con base en estos resultados, se confirmó que el virus presente en Colombia es de baja patogenicidad y es diferente a los virus H5 y H7 registrados en Asia y en algunos países de Europa (19, 20).

## Pandemia por influenza

En los últimos 120 años se han presentado cuatro cambios antigénicos mayores (*shift*) que ocasionaron grandes pandemias (1889-1891, 1918-1920, 1957-1958 y 1968-1969), gracias a la capacidad del nuevo virus de cambiar de especie y replicarse en la nueva especie. La pandemia se inicia a partir de un foco y se expande rápidamente por las rutas de viaje. La enfermedad aparece independientemente de las estaciones. Típicamente, hay altas tasas de ataque en todos los grupos de edad y la mortalidad se incrementa en forma importante, especialmente en niños (21).

Las pandemias se asocian a virus nuevos contra los cuales la población no posee inmunidad. Como se ve en la [tabla 2](#), los intervalos entre pandemias son irregulares e impredecibles. Sin embargo, los antecedentes históricos, la epidemiología y la ecología de los reservorios naturales, permiten suponer la aparición de una nueva pandemia. En mayo de 1997, se aisló un virus de influenza del aspirado traqueal de un niño de tres años de edad en Hong-Kong, quien murió días después de su admisión al hospital. El niño murió de neumonía por influenza, síndrome

respiratorio agudo, síndrome de Reye, disfunción multiorgánica y coagulación intravascular diseminada. No se le conocía enfermedad alguna antes de ser hospitalizado. El virus no se pudo caracterizar por las pruebas tradicionales de inhibición de la hemaglutinación para virus de influenza que usan antisueros de hurones contra virus humanos y porcinos. Un análisis posterior pudo demostrar que el subtipo de virus era influenza A H5N1, un subtipo que no se había identificado previamente en los seres humanos y que procedía de las aves. Se identificó la transmisión desde aves enfermas a 18 personas, 6 de ellas fallecidas. El brote aviar se controló con el sacrificio de alrededor de 1,5 millones de aves (22-28).

**Tabla 2****PANDEMIAS POR INFLUENZA EN LOS ÚLTIMOS CIENTO AÑOS**

Año	Intervalo (años)	Denominación	Gravedad de la pandemia	Observaciones
1889	-	H3N2	Moderada	
1918	29	H1N1	Grave	Gripa española 20 millones de muertes Probable origen aviar Mayor compromiso en adultos de 20 a 50 años
1957	39	H2N2	Grave	Gripa asiática 1 millón de muertos Origen aviar Compromiso en todas las edades
1968	11	H2N2	Moderada	Gripa de Hong Kong 700.000 muertos Origen aviar Compromiso en todas las edades
1977	9	H1N1	Leve	
2005	22	H5N1	?	¿Tendremos una pandemia? ¿Estamos preparados?

Adaptada de J. Leonor, C. Perret, J. Debanch (3).

En el año 2003, se notificaron dos casos de influenza aviar en humanos, con antecedente de contacto con aves enfermas. En diciembre del 2003, un virus A H5N1 muy patógeno se detectó en Corea y luego en Tailandia, Vietnam, Japón, China, Camboya, Laos, Malasia e Indonesia (véase [tabla 3](#)). El virus se aisló en aves migratorias muertas, lo cual sugiere un papel importante de las aves silvestres como diseminadores del virus H5N1 en Asia. Hasta octubre de 2005, se ha confirmado la presencia de H5N1 en aves en varios países europeos, Rusia, Ucrania, Rumania, Bulgaria, Macedonia, Croacia, Turquía e Inglaterra. En este último país se confirmó la existencia de la cepa H5N1 en un loro importado de Surinam que falleció en cuarentena. Tras el hallazgo del caso, las autoridades británicas pidieron que se prohibieran las importaciones de pájaros salvajes vivos a la Unión Europea. El número de casos en humanos notificados a la OMS, hasta octubre del 2005, es de 118 con 62 muertos (29, 30).

El virus de influenza A H5N1 cumple dos criterios para un nuevo virus de influenza con carácter pandémico: la habilidad para replicarse en los seres humanos y la ausencia de anticuerpos contra este virus en la población humana. Aunque actualmente no es una pandemia, existe el riesgo latente de que aparezca una cepa mutante con mejores mecanismos de adaptación y con mayor capacidad infecciosa que el virus actual, que entre en un ciclo infeccioso persona a persona de transmisión respiratoria por microgotas al igual que el resfriado común. Los casos reportados de transmisión a humanos de las cepas aviarias altamente patógenas A (H5N1) en Hong Kong, en los años 1997 y 2003, y en Vietnam y Tailandia, en el 2004, así como la transmisión del subtipo A (H7N7) en Holanda, crean la necesidad de reforzar las medidas de vigilancia, control y prevención de esta enfermedad reemergente (28, 31).

**Tabla 3****INFLUENZA AVIAR EN HUMANOS,  
1997-2005**

<b>Virus</b>	<b>Localización</b>	<b>Año</b>	<b>Influenza C</b>
H5N1	Hong Kong	1997	18 casos de influenza, 6 muertes
H9N2	China	1999	2 casos no fatales en niños
H7N2	Virginia	2002	1 caso asintomático
H7N7	Holanda	2003	78 casos de conjuntivitis y 7 casos de influenza clásica, una muerte
H5N1	Hong Kong y China	2003	2 casos de influenza clásica, una muerte
H5N1	Tailandia, Vietnam, Camboya	2003-junio 2005	88 casos de influenza clásica, 50 muertes
H9N2	Hong Kong	2003	1 caso no fatal de influenza clásica
H7N2	Nueva York	2003	1 caso no fatal de influenza clásica
H7N3	Canadá	2004	Conjuntivitis

Adaptada de J. Barlett y F. Hayden (31).

En caso de presentarse una pandemia, entre 15% y 35% de la población mundial podría verse afectada, es decir, que se presentarían de 500 a 1.253 millones de personas con síntomas leves; entre 875 y 1.601 millones de pacientes requerirían una consulta médica; entre 6,4 y 28,1 de millones de personas requerirían hospitalización; y habría entre 2 y 7,4 millones de muertes (32).

### **ECOLOGÍA Y FITOPATOLOGÍA**

Las aves acuáticas constituyen el mayor reservorio de virus FLU A y juegan un papel preponderante en la cadena de transmisión del virus, con la posibilidad de diseminarlo a otras aves y animales acuáticos, especialmente, cuando migran. La transmisión entre aves ocurre por la eliminación del virus en las heces, que contaminan agua o alimentos, y también por la generación de aerosoles. La cepa H5N1 tiene la capacidad de sobrevivir más tiempo en el ambiente que otras cepas. Se ha encontrado que los patos pueden excretar grandes cantidades de virus altamente patógeno sin enfermarse, actuando como reservorios y perpetuando la transmisión a otras aves (33-35). En 1981, durante el primer Simposio Internacional en Influenza Aviar, se adoptó la terminología "influenza aviar altamente patogénica o patógena" (IA AP) como la designación oficial para las formas altamente virulentas de influenza de las aves (36).

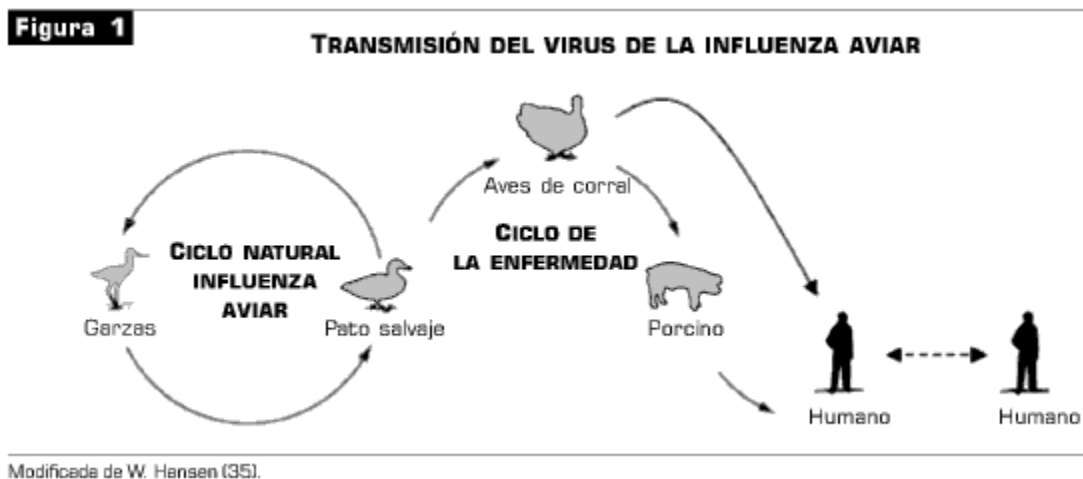
Los cerdos tienen la capacidad de infectarse con cepas de distintas especies en forma simultánea, lo cual permite el reordenamiento genético y la generación de nuevas cepas, que

pueden ser transmitidas al hombre y a otras especies. En China se ha podido detectar el virus A H5N1 en estos animales. Se ha observado, también, infección con la cepa H5N1 en mamíferos, como tigres en cautiverio y, experimentalmente, en gatos (8, 33).

La infección con los virus de influenza tradicionales puede ser adquirida por transferencia de secreciones respiratorias que contienen el virus, de una persona infectada a una persona susceptible, por contacto directo y, talvez, por contacto indirecto (fomites), con autoinoculación a conjuntivas o tracto respiratorio (1, 2).

Para las infecciones por el virus A (H5N1), existe evidencia contundente de la transmisión ave a humano, ya sea por el contacto directo con aves enfermas (al sacrificarlas, cocinarlas, jugar con ellas o comerlas sin el adecuado grado de cocción) o por haber tenido contacto con objetos contaminados con sus deposiciones. Los pacientes afectados en este brote provenían de áreas rurales, donde las aves circulan libremente en las casas (4).

Se ha propuesto que la transmisión entre humanos es factible y se ha sugerido como mecanismo en algunos casos de pacientes que viven bajo el mismo techo. En Hong Kong, se sugirió esta posibilidad en una persona que tuvo contacto con un paciente infectado con H5N1, sin exposición a aves de corral. En Tailandia en el 2004, se postuló de nuevo este mecanismo de transmisión en dos personas que enfermaron y cuyo único factor de riesgo demostrado fue el haber tenido contacto estrecho con una niña fallecida por infección con H5N1. En este caso, la niña que recibió el virus de un ave estuvo al cuidado de su madre durante unos cinco días hasta que murió. Poco después, la madre se enfermó y murió también. Además, se reportó un probable caso de transmisión materno-fetal. Sin embargo, hasta el momento no contamos con una evidencia clara que implique transmisión efectiva persona a persona (37, 38). [figura 1](#)



El riesgo de transmisión para el personal de salud es bajo, pero se reportó un caso grave en una enfermera en Vietnam. Otro mecanismo de transmisión probable puede ser ambiente a humano, a través de fómites (39).

Después de la transmisión, el virus penetra en las células del epitelio respiratorio de la tráquea y de los bronquios, y se realiza la replicación viral intracelular con destrucción de las células infectadas. La duración del periodo de incubación, hasta el comienzo de la enfermedad, varía entre 18 y 72 horas. Para los virus A (H5N1), puede tardarse un poco más (de 5 a 17 días).

## CLÍNICA

Durante una epidemia de influenza se pueden presentar diversos grados de gravedad y formas de presentación de la enfermedad (3, 4, 40). Nos limitaremos a explicar la progresión clínica de los casos conocidos por influenza aviar.



En los casos de infección por H9N2, en Hong Kong, los síntomas fueron similares a una influenza clásica. En los Países Bajos, el brote por H7N7 se caracterizó por conjuntivitis, en 90% de los pacientes, y sólo 8% tenía síntomas respiratorios. La mayoría de los casos fueron leves, con la excepción de un veterinario que presentó neumonía intersticial con progresión a síndrome de dificultad respiratoria del adulto fatal.

Durante el brote de influenza aviar en Hong Kong en 1997, con el subtipo H5N1, los pacientes presentaron fiebre, cefalea, mialgia, odinofagia, tos y congestión nasal. Como manifestaciones poco comunes, aparecieron conjuntivitis y diarrea asociada con síndrome hemofagocítico. En Vietnam, en el año 2004, las manifestaciones de la infección por H5N1 fueron de mayor gravedad, con fiebre, tos, diarrea en 70% de los casos y dificultad respiratoria. En Tailandia, durante el mismo año, se manifestó por fiebre, tos, odinofagia, rinorrea, mialgia y dificultad respiratoria. La mayoría de los pacientes con subtipo H5N1 presentaron síntomas respiratorios de manera temprana, especialmente disnea y tos. Casi todos los pacientes presentaron un cuadro clínico de neumonía, con presencia de infiltrados alveolares e intersticiales en la radiografía de tórax, en la primera semana después de la aparición de fiebre.

La progresión a falla ventilatoria se ha asociado con la presencia de infiltrados en vidrio esmerilado, difusos y bilaterales. En Tailandia, el tiempo promedio desde la aparición de la enfermedad hasta el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria del adulto fue de 6 días; se asoció a disfunción multiorgánica con insuficiencia renal, dilatación cardíaca y arritmias supraventriculares. Otras complicaciones incluyen neumonía asociada a ventilador, hemorragia alveolar, neumotórax, pancitopenia, síndrome de Reye y sepsis. En comparación con la epidemia de 1997, la infección por virus de la influenza tipo A (H5N1) ha causado altas tasas de muerte en niños e infantes (24, 27-29, 41, 42).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de virus FLU puede realizarse por técnicas de aislamiento viral, detección de antígenos virales y determinación de anticuerpos.

El aislamiento se efectúa comúnmente en la membrana alantoidea de huevo de gallina embrionado o en cultivo celular, técnicas que requieren de un laboratorio de remisión. El crecimiento del virus demora 3 a 7 días en detectarse, lo que puede acortarse a 48 horas mediante técnicas de detección precoz. El subtipo del virus influenza A puede determinarse por la técnica de inmunofluorescencia con anticuerpos mono-clonales, inhibición de la hemoaglutinación y reacción en cadena de polimerasa. La prueba de inmunodifusión en agar gel se convirtió en el estándar internacional para el diagnóstico serológico y la vigilancia.

## PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFLUENZA

Las medidas de prevención incluyen las medidas estándar, como el lavado de las manos, evitar el contacto con secreciones respiratorias y evitar el contacto con pacientes infectados y aves con sospecha de infección. El método de prevención actual en las poblaciones animales es destruir los animales infectados y sospechosos de estar infectados. A la fecha, se han sacrificado aproximadamente 140 millones de aves domésticas en el sudeste asiático.

Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades del gobierno de Estados Unidos están recomendando a las personas que planean viajar a los países en donde se ha detectado el H5N1 que eviten granjas de aves y mercados de comida con animales vivos. Los viajeros deben evitar las superficies que parecen contaminadas por heces de cualquier animal, especialmente aves (43).

La vacunación antiinfluenza usada todos los años contiene los subtipos H1N1, H3N2 y VI B. Está fabricada de acuerdo con la cepa circulante en el hemisferio norte el año precedente. Esta vacuna no tiene inmunidad cruzada con la cepa H5N1. En octubre de 2005, el ministro sanitario

de Hungría, Jenij Racz, anunció que su país había desarrollado una vacuna contra el virus H5N1. Sin embargo, se desconocen las características que tendría la cepa del virus que afecta a los humanos (44).

Se ha postulado el uso de profilaxis antiviral con oseltamivir, la cual debe focalizarse inicialmente en los contactos de los primeros casos índices para contener el brote inicial, grupos de riesgo y grupos esenciales. En los grupos esenciales, se ha planteado que la profilaxis debe mantenerse mientras dure el brote, tiempo que se estima podría ser de 6-8 semanas en una primera ola, con otra ola dos meses después (45).

## TRATAMIENTO

En las pandemias de influenza de 1968 y 1977, la amantadina mostró eficacia hasta de 70%. Se asume que los inhibidores de la neuraminidasa deberían ofrecer un resultado similar o mejor. Con el pasar de los años, los inhibidores de la neuraminidasa se han convertido en el manejo de elección en casos de influenza, teniendo en cuenta las bajas tasas de resistencia. En 2004, al aparecer el virus H5N1, se encontró que de base este subtipo era resistente a la amantadina pero sensible a los inhibidores de neuraminidasa. Lo anterior hace que oseltamivir (Tamiflu, Roche®) sea el medicamento de elección en casos de infección por influenza H5N1. Sin embargo, se reportó resistencia a este medicamento en un paciente en Vietnam (45-47). No hay estudios con otros inhibidores de la neuraminidasa, como zanamivir, y tampoco se encuentran disponibles en nuestro país. Las líneas de investigación actual incluyen la evaluación de peramivir (inhibidor de nucleotidasa de larga acción), rivabirina e interferón alfa.

## REFERENCIAS

1. **Ayora-Talavera G.** Influenza: historia de una enfermedad. RevBiomed. 1999;10:57-61.
2. **Treanor J.** Influenza virus. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Sixth edition. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone. 2005. p.2060-85.
3. **Leonor J, Perret C, Dabanch J.** Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. Rev Chii Infecí. 2005;22(1):75-88.
4. **THE 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;353:1374-85.
5. **NICHOLSON K, WOOD J, ZAMBÓN M.** Influenza. Lancet 2003;362:1733-45.
6. **Moorman J.** Viral characteristics of influenza. South Med J. 2003;96:758-61.
7. **Olshaker J.** Influenza. Emerg Med Clin North Am. 2003;21:353-61.
8. **Gutiérrez E.** Impacto de la infección por el virus de la influenza. Infectio. 2000;4(2):18-26.
9. **THOMPSON WW, SHAY DK, WEINTRAUB E ET AL.** Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003; 289(2):179-86.
10. **SULLIVAN KM, MONTO AS, LONGINI IM JR.** Estimates of the US health impact of influenza. Am J Public Health. 1993;83:1712-6.
11. **ELLIS SE, COFFEY CS, MITCHEL EF, DITTUS RS, Griffin MR.** Influenza and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. J Am Geriatr Soc. 2003;51(6):761-7.

12. **Palese P.** Influenza: oíd and new threats. *Nat Med.* 2004;10:S82-7.
13. **Ministerio de Salud.** Instituto Nacional de Salud, Colombia. Epidemia de influenza A/H3N2 /Beijing/ 32/92 en Ambalema, Tolima, 1994. *Inf Quine Epidemiol Nac.* 1996;1:6-8.
14. **Ministerio de Salud.** Instituto Nacional de Salud, Colombia. Epidemia de influenza A/H3N2 en Colombia, agosto-octubre de 1996. *Inf Quine Epidemiol Nac.* 1996;1:2-6.
15. **Ministerio de Salud.** Instituto Nacional de Salud, Colombia. Vigilancia epidemiológica para influenza y otros virus respiratorios. *Inf Quine Epidemiol Nac.* 1998;3:1-6.
16. **Ministerio de Salud.** Instituto Nacional de Salud, Colombia. Epidemia de influenza A/H3N2 en Colombia en 1996: actualización. *Inf Quine Epidemiol Nac.* 1996;1:39-41.
17. **Ministerio de Salud.** Instituto Nacional de Salud, Colombia. Influenza 1997: un nuevo aislamiento en Colombia. *Inf Quine Epidemiol Nac.* 1997;2:172-3.
18. **Ministerio de Salud.** Instituto Nacional de Salud, Colombia. Vigilancia de influenza y otros virus respiratorios en Colombia, 2002. *Inf Quine Epidemiol Nac.* 2003;3:1-3
19. **INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO, ICA,** Colombia. Se confirma que virus de influenza aviar reportado en Colombia es de baja patogenicidad. Disponible en <http://www.ica.gov.co/Prensa/2005-53.asp>
20. **Arias AF.** ¿Influenza aviar en Colombia? Disponible en [http://www.minagricultura.gov.co/15\\_noticias/mi-nistro/influenzaav;ar.pdf](http://www.minagricultura.gov.co/15_noticias/mi-nistro/influenzaav;ar.pdf)
21. **World Health Organization.** Avian influenza: assessing the pandemiethreat. 2005. Disponible en: [http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO\\_CDS\\_2005\\_29/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html) )
22. **DE LA BARRERA CA, REYES GT.** Influenza: Forecast fora pandemic. *Arch Med Res.* 2005 36 (6): 628-36.
23. **CDC.** Human infection with avian influenza A (H5N1) virus in Asia. This information is current as of today, October 12,2005. [http://www.cdc.gov/travel/other/avian\\_influenza\\_se\\_asia\\_2005.htm](http://www.cdc.gov/travel/other/avian_influenza_se_asia_2005.htm)
24. **SIMS LD, ELLIS TM, LIU KK, DYRTING K, WONG H, Peiris M et al.** Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis.* 2003;47:832-8.
25. **CHEN H, DENG G, LI Z, TIAN G, LI Y, JIAO P et al.** The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Nati Acad Sci USA.* 2004; 101:10452-7
26. **LI KS, GUAN Y, WANG J, SMITH GJ, XU KM, DUAN L et al** Génesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastem Asia. *Nature.* 2004;430:209-13.
27. **Chan PK.** Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis.* 2002;34(Suppl 2):S58-64.
28. **STURM-RAMÍREZ KM, ELLIS T, BOUSFIELD B ET al.** Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol.* 2004;78:4892-901.
29. **CHOTPITAYASUNONDH T, UNGCHUSAK K, HANS-haoworakul W et al.** Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:201-9.
30. **TRAMPUZ A, PRABHU R, SMITH T, BADDOUR L.** Avian influenza: a new pandemic

threat. Mayo Clin Proc. 2004;79:523-30.

31. **BARLETT J, HAYDEN F.** Influenza A (H5N1): Will it be the next pandemic influenza? Are we ready? Ann Intern Med. 2005;143:460-2.

32. **ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, OPS.** El continente se prepara para una posible pandemia de influenza aviar. [http://www.who.int/yicsr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_05\\_8-SP.pdf](http://www.who.int/yicsr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_05_8-SP.pdf)

33. **Buscagua C.** Influenza aviar. In Vet 2004;6(1):1514-6634.

34. **FAO.** Wild birds and avian influenza. <http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/avianHPA/risk.html>.

35. **Hansen W.** Avian influenza. Reid Manual of Wildlife Diseases: Birds. 2002. En: Friend M, Franson JC (Eds.) US Department of the Interior, US Geological Survey Madison, Wisconsin. 1999. p 181-4

36. **NEWMAN J, HALVORSON D, KARUNAKARAN K.** OIE (Office International des Epizooties) Complications associated with avian influenza infections. En: Proceedings of the First International Symposium on Avian Influenza. Richmond, VA: U.S. Animal Health Association; 1981. p.8-12. Website <http://www.oie.int>

37. **KATZ JM, LIM W, BRIDGES CB et al.** Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J Infect Dis. 1999;180:1763-70.

38. **UNGCHUSAK K, AUEWARAKUL P, DOWELL SF ET al.** Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med. 2005;352:333-40.

39. **BUXTON BRIDGES C, KATZ JM, SETO WH et al.** Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis. 2000;181:344-8.

40. **Kaye D, Pringle CR.** Avian influenza viruses and their implication for human health. Clin Infect Dis. 2005;40:108-12.

41. **DE Jong MD, Cam BV, Qui PT et al.** Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. N Engl J Med. 2005;352:686-91.

42. **FOUCHIER RAM, SCHNEEBERGER PM, ROZENDAALFW et al.** Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:1356-61.

43. **OIE-FAO.** Conferencia Científica Internacional OIE/ FAO sobre la influenza aviar. OIE, París, Francia, 7-8 de abril de 2005. Disponible en [www.fao.org](http://www.fao.org)

44. **Alemán, A.** Europa atemorizada por la gripe aviaria [http://www-ni.laprensa.com.ni/archivo/2005/octubre/20/el\\_mundo/el\\_mundo20051020-03.html](http://www-ni.laprensa.com.ni/archivo/2005/octubre/20/el_mundo/el_mundo20051020-03.html)

45. **Moscona A.** Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med. 2005;353:1363-73.

46. **LENEVA IA, ROBERTS N, GOVORKOVA EA, GOLOU-beva OG, WEBSTER RG.** The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/ Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/ Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. Antiviral Res. 2000; 48:101-15.

47. **Moscona A.** Oseltamivir-resistant influenza? Lancet. 2004;364:733-4.

---

© **2011 Asociación Colombiana de Infectología.**

**Calle 118 No. 15-24 Oficina 503, Bogotá, D. C., Colombia**  
**Teléfono 215 3714 y 215 3517**

  
[acin@etb.net.co](mailto:acin@etb.net.co)