

Influenzas humana y aviar: amenaza de una pandemia humana

Human and avian Influenza: the threat of a pandemic human

Fernando Osores-Plenge^{1,2}, César Cabezas-Sánchez³, Jorge Gómez-Benavides⁴, Ciro Maguiña-Vargas^{1,5}

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por la infección de un grupo de agentes virales conocidos como virus de la influenza A, B y C (VI-A, VI-B y VI-C), los cuales pueden afectar tanto al hombre como a diversas especies animales, entre ellas aves, cerdos, caballos y otros mamíferos. En los seres humanos, la influenza humana (IH) suele presentarse periódicamente a intervalos aproximados de entre 6 y 12 meses, generando brotes o epidemias estacionales. Sin embargo, la IH también puede presentarse bajo la forma de pandemia, en la que las tasas de morbimortalidad suelen ser extremadamente elevadas.

Desde principios del siglo XX se tiene registro de tres grandes pandemias de IH por VI-A. La primera ha sido considerada como una de las tres epidemias más destructivas de la humanidad, junto a la Plaga de Justiniano y la de la Muerte Negra; fue denominada 'influenza española', se inició en 1918¹⁻⁵ y fue producida por el subtipo viral de IH H1N1. La segunda y tercera pandemias ocurrieron en 1957 y en 1968, se denominaron 'influenza asiática' e 'influenza de Hong Kong' y los subtipos virales de IH involucrados fueron el H2N2 y el H3N2, respectivamente^{1,6}.

Los humanos poseen sus propios subtipos de VI-A causantes de IH, los principales son el H1N1, H1N2, H2N2, H3N2. Lo mismo ocurre con las aves, cerdos y caballos, mientras que algunos mamíferos como ballenas, focas, nutrias, leones marinos, entre otros, se infectan sin formar reservorios estables⁹. Actualmente es aceptado que la aparición de nuevos subtipos de influenza con la capacidad de originar

pandemias de IH se asocian a brotes epidémicos de influenza en reservorios animales domésticos y silvestres y que la transmisión de subtipos virales de influenza aviar (IA) entre especies animales ha tenido un rol crucial¹⁰. Por ello, en la actualidad ciertos subtipos del VI-A responsables de causar únicamente influenza aviar (IA) han comenzado a representar un grave problema en la salud pública mundial, debido a que han demostrado su capacidad para saltar la barrera de la especie infectando a mamíferos⁸.

A partir de 1996 y 1997, han ocurrido en humanos brotes significativos de enfermedad por los subtipos virales de IA H7N7 y H5N1, respectivamente¹¹⁻¹⁴. El subtipo de IA H5N1 es el responsable hasta el 6 de junio de 2006 de un total de 225 casos humanos confirmados por laboratorio, con una letalidad global de 55%¹⁵. Por tanto, si bien la transmisión interhumana del virus de la IA subtipo H5N1 es aún ineficiente, muchos expertos creen que una pandemia humana con punto de partida en el subtipo aviar circulante H5N1 es inevitable e inminente^{1,2,16}, y que de hacerse realidad generaría una elevada mortalidad global que podría superar los 180 millones de personas⁶. Por este motivo, la OMS, ante esta eventualidad, ha previsto un plan de contingencia global con la finalidad de minimizar los riesgos y evitar la aparición de esta pandemia a partir del subtipo H5N1 o en su defecto reducir su impacto^{17,18}.

HISTORIA

El término influenza fue introducido en el siglo XV para describir epidemias que eran atribuidas a las influencias astrales y deriva de la palabra latina '*influentia*', aunque también se sostiene que otro posible origen es la expresión '*influenza di freddo*', o sea, por la influencia del frío¹⁹. Este término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII y durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como '*la grippe*'²⁰.

1. Investigador Asociado, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.
2. Médico Magíster Enfermedades infecciosas y tropicales
3. Médico Internista- Infectólogo tropicalista. Subjefe Instituto Nacional de Salud del Perú, Ministerio de Salud.
4. Médico Epidemiólogo-Oficina Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud
5. Médico Internista-Infectólogo tropicalista. Profesor Principal Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El origen de la influenza permaneció desconocido hasta 1930-1933, en que se logró aislar por primera vez a nivel de laboratorio el agente etiológico de esta enfermedad, primero en cerdos y luego en humanos. Luego, se estudió su estructura por medio de la microscopía electrónica, en 1943^{1,19-21}.

En el siglo 410 a.C., en los escritos médicos griegos, ya es posible encontrar referencias de lo que podría ser una enfermedad similar a la IH^{1,2,5}. También existen registros que datan de 1173 d.C que han sido tomados como las primeras descripciones probables de influenza epidémica¹. Sin embargo, la primera pandemia claramente registrada se originó en Asia en el año 1580¹. En los siguientes siglos, se describió importantes pandemias de influenza en los años 1729, 1781, 1830 y 1898¹.

La primera gran pandemia de IH del siglo XX ocurrió entre 1918 y 1919, fue causada por el subtipo H1N1 y fue denominada, durante la Primera Guerra Mundial, como 'gripe o influenza española'. Aunque el virus no se originó en España, este fue el primer país afectado del continente europeo, donde se le dio una gran cobertura de prensa a los primeros estallidos tempranos de la enfermedad, motivo por el cual se le otorgó equivocadamente esta triste denominación de origen^{1,5}.

A pesar de que el punto de origen de la pandemia de 1918 es en la actualidad controversial, es aceptado que la primera evidencia fehacientemente registrada ocurrió el 11 de marzo de 1918 en el Fuerte Riley, estado de Kansas, en Estados Unidos (EE UU), donde un cocinero de tropa reportó esa mañana escalofríos, fiebre y dolor de cabeza, garganta y músculos. A la mitad de ese mismo día, 107 soldados habían sido admitidos en la enfermería con síntomas similares. En el curso de las siguientes cinco semanas, 1 127 soldados estaban aquejados por la misma enfermedad, Casi en el mismo tiempo, ocurrieron eventos similares en Detroit, Carolina del Sur y la prisión de San Quintín. A solo un mes del suceso, EE UU había reportado miles de casos^{1,3,22,23}. Esta sucesión cronológica de eventos refuerza la teoría de que la pandemia se originó en EE UU^{1,3,5}.

Para finales de 1919, la influenza española había producido la muerte de millones de personas y había afectado a todos los rincones del planeta¹⁹. La pandemia fue tan grave que causó en un año varias veces más muertes que todas las ocurridas durante la Primera Guerra Mundial¹⁹.

La segunda y tercera pandemias, con un estimado de 4 millones y 1,5 millones de muertes respectivamente, ocurrieron en 1957 y en 1968 y se denominaron 'influenza asiática' e 'influenza de Hong Kong', fueron producidas por dos subtipos virales emergentes denominados H2N2 y el H3N2^{1,2,9}. Después de estos eventos pandémicos se han producido alertas por brotes como el de influenza porcina, en 1976, iden-

tificado por primera vez en el Fuerte Dix, en EE UU y que se creyó relacionada con el mortal subtipo viral de 1918, lo que ocasionó una campaña masiva de vacunación en EE UU para evitar su diseminación.

En 1977, surgió el brote de 'influenza rusa', el subtipo viral era similar a los virus aviares H1N1 que habían circulado antes de 1957²⁴.

Finalmente, la última alerta de trascendencia ha sido la aparición de la 'influenza aviar'. El primer reporte de IA altamente patógena H5N1 en humanos data de 1997, ocurrió en Hong Kong. En la actualidad, este subtipo viral continua generando brotes en humanos y se han registrado casos en aves, en diversos países de tres continentes: Asia, Europa y África^{25,26}.

EPIDEMIOLOGÍA

La influenza ocurre tanto bajo su forma pandémica como interepidémica. Las pandemias humanas de influenza han sido definidas como estallidos globales de enfermedad respiratoria aguda con tendencia a progresar a formas severas asociadas con elevadas tasas de mortalidad y su origen se explica por la presencia de un virus de la influenza (VI) que posee nuevos subtipos de antígenos en su superficie externa, ya sea por recombinación genética o por mutación, y para los cuales la especie humana tiene poca o ninguna protección conferida, ya sea por infecciones anteriores a otros subtipos de IH o por vacunación previa²⁷.

Afortunadamente, las formas pandémicas suelen ocurrir a intervalos prolongados por lo que no son eventos frecuentes, mientras que las formas interepidémicas, por el contrario, se producen virtualmente todos los años alrededor del mundo y comprometen principalmente a las poblaciones geriátricas y a las pediátricas muy jóvenes^{9,28}. La distribución por edad de las muertes ocasionadas por una pandemia de influenza se diferencia dramáticamente de la de una temporada interepidémica. Así, la gente joven tiene un riesgo mayor de mortalidad durante una pandemia, el que es muy similar al de las personas gerontes²⁷.

La vigilancia global de la influenza indica que los virus de la IH son aislados todos los meses desde alguna persona alrededor del mundo y que los niños en edad escolar son un importante vehículo de dispersión dentro de los hogares²⁷. En regiones templadas, la actividad de los picos de influenza ocurre durante el invierno. En el hemisferio norte, la influenza presenta brotes y epidemias de noviembre a marzo, mientras que en el hemisferio sur, la actividad de la influenza ocurre de abril a septiembre. En las regiones tropicales, la influenza puede ocurrir durante todo el año²⁷. En la Figura 1 puede verse las fases pandémicas e interpandémicas según la OMS.

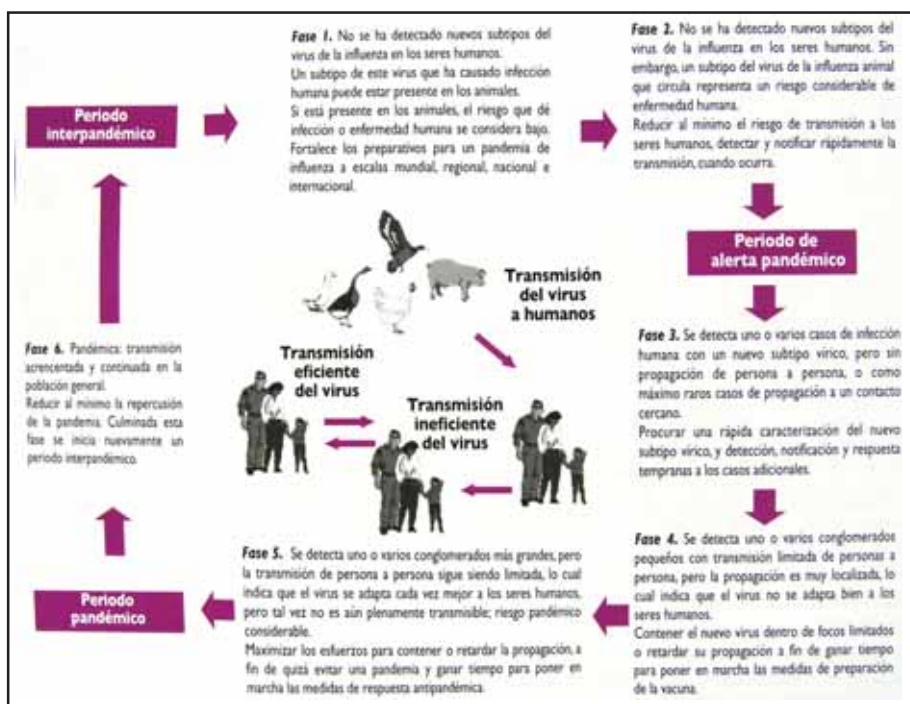


Figura 1. Fases epidemiológicas de la influenza. La distinción entre la fase 1 y la fase 2 se basa en el riesgo de infección o enfermedad humana generado por las cepas que circulan en los animales. La distinción depende de diversos factores y de su importancia relativa, según el conocimiento científico vigente. Entre estos factores pueden contarse la patogenicidad en los animales y en los seres humanos, la presencia de infección en los animales domésticos y el ganado o sólo en la fauna silvestre, si el virus es enzoótico o epizootico, si se encuentra localizado o generalizado desde el punto de vista geográfico y otros criterios científicos. La distinción entre las fases 3, 4 y 5 se basa en la evaluación del riesgo de pandemia. Pueden considerarse diversos factores y su importancia relativa, según el conocimiento científico vigente. Entre los factores pueden encontrarse la tasa de transmisión, la ubicación geográfica y la propagación, la gravedad de la enfermedad, la presencia de genes provenientes de cepas humanas (cuando el virus proviene de una cepa animal) y otros criterios científicos. Adaptado y modificado de: Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial de la OMS de preparación para una pandemia de influenza.

Las tres pandemias del siglo XX

La primera pandemia de 1918-1919 o ‘influenza española’ se caracterizó por presentar una rápida diseminación en todo el mundo a través de tres grandes oleadas, que ocurrieron en un periodo de unos 12 meses^{1,3,23,29} y que produjeron una tasa global de mortalidad de 2,5% a 5%²⁹, con una cifra total de muertos calculada entre 20 y 40 millones de personas³⁻⁵. Las tres oleadas aparecieron, infectaron a las poblaciones susceptibles y desaparecieron con rapidez¹⁹. La primera oleada fue la ‘menos intensa’ y en el contexto histórico de la Primera Guerra Mundial pasó desapercibida en EE UU para seguir ruta a los campos de batalla en Europa^{23,29}. La segunda y tercera oleadas se caracterizaron por su gran mortalidad asociada a cuadros neumónicos, principalmente en los adultos jóvenes¹⁹.

El origen del subtipo H1N1 que originó la primera pandemia no está claro. La evidencia científica parece señalar que un ancestro del subtipo H1N1 apareció antes o alrededor de 1915, a partir de un reservorio animal no bien determinado, que posiblemente involucró a aves y porcinos, y se fue adaptando a su huésped humano hasta generar la pandemia³⁰.

La segunda pandemia conocida como ‘influenza o gripe asiática’ apareció por primera vez en las provincias chinas de Guizhou y Hunan, en 1957⁽²⁷⁾, se extendió luego por todo el país asiático y de allí al resto del mundo¹. Mientras tanto, la tercera y última pandemia del siglo XX ocurrió inicialmente en la ciudad de Hong Kong, en 1968, lo que le otor-

gó su denominación actual. Esta pandemia siguió rutas similares a la ocurrida por la ‘influenza o gripe asiática’ y fue la más benigna de las tres; reapareció en 1970 y en 1972¹. Ambas pandemias fueron causadas por dos subtipos virales, el H2N2 y H3N2 originados de un reordenamiento genético entre los virus de la IA y de la IH circulantes y no de una adaptación directa al huésped³¹, lo que se describe en la Figura 2.

Influenza aviar

El subtipo de IA H5N1 fue por primera vez reconocido en Escocia, en 1959, y circuló ampliamente entre aves silvestres como un subtipo viral de influenza aviar de baja patogenicidad (IABP) sin causarles enfermedad^{9,32}. En 1996, el subtipo H5N1 mutó para convertirse en un subtipo viral de influenza aviar altamente patógena (IAAP)⁹. Asociada a este evento de mutación, la nueva cepa IAAP H5N1 demostró también su capacidad de infectar en sentido inverso a las aves migratorias facilitando su dispersión por Asia, Europa y África, además de aumentar su virulencia en diferentes especies de mamíferos como cerdos, felinos salvajes y gatos domésticos^{9,33}.

Si bien diversas epizootias han ocurrido desde 1996 por el subtipo de IAAP H5N1, la primera gran oleada epizootica de este subtipo en aves de corral comenzó en diciembre de 2003, en Corea; seguida durante enero de 2004, en Vietnam, Japón, Tailandia, Camboya y Laos, y durante febrero de

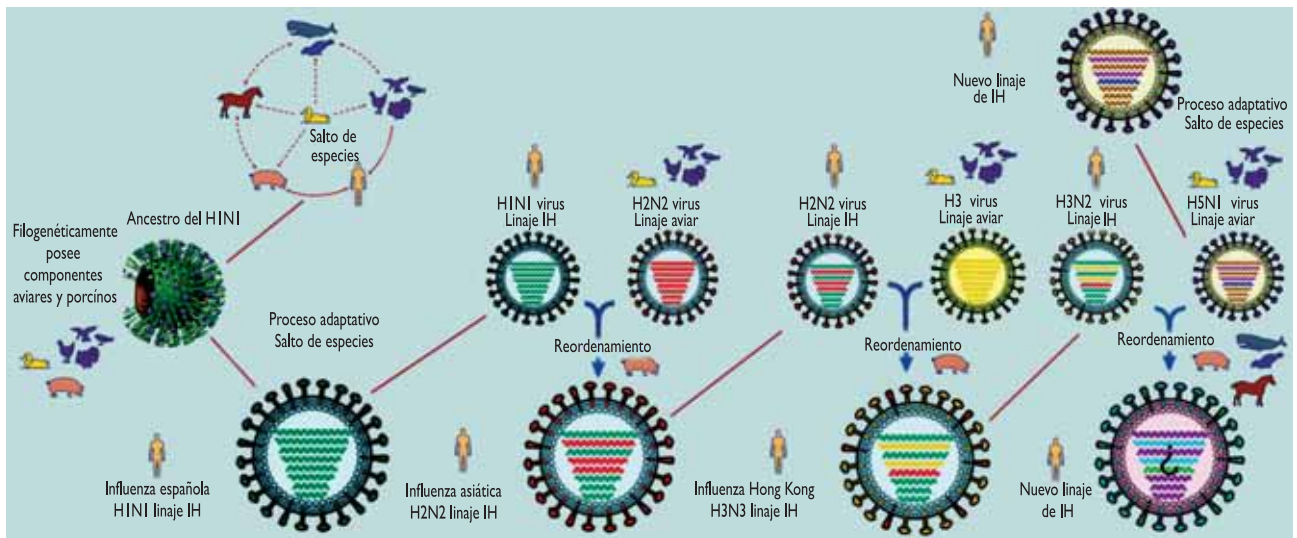


Figura 2. Evolución filogenética del virus de la influenza en el hombre: alrededor de 1915 se estima que un ancestro del virus H1N1 tomó contacto con áreas densamente pobladas por seres humanos. Este virus se fue adaptando hasta ser transmitido eficientemente de persona a persona, momento en el cual se transformó en la fatídica cepa H1N1 que originó la pandemia de influenza española. En 1957, el virus original sufrió un reordenamiento viral y adquirió 3 genes desde algún subtipo viral aviar (HA, NA y PB1) originando la cepa H2N2, luego en 1968 se produjo nuevamente otro reordenamiento viral y el virus adquirió 2 genes (HA y PB1) nuevamente desde otro subtipo viral aviar. En la actualidad este u otros subtipos virales podrían reordenarse con el subtipo H5N1 generando un nuevo miembro del linaje humano, también podría ocurrir que el H5N1 se adapte y adquiera la capacidad de transmitirse e infectar con facilidad a los seres humanos. Todo indica hasta la fecha que el H5N1 está siguiendo este camino hacia la especie humana. Adaptado y modificado de: Belshe RB. N Engl J Med 2005;353(21):2209-2211.

2004, en Indonesia y China³⁴. En junio-julio del 2004, comenzó la segunda oleada epizootica en China, Indonesia, Tailandia y Vietnam, la que se extendió a otros países del Sudeste Asiático. En diciembre del 2004, la tercera oleada

epizootica comenzó en Indonesia, Tailandia y Vietnam, y posiblemente, en Camboya y Laos. Para abril del 2005, se registró una nueva epizootia en aves silvestres acuáticas en el lago Qinghai, en China. En julio del 2005, se extendió

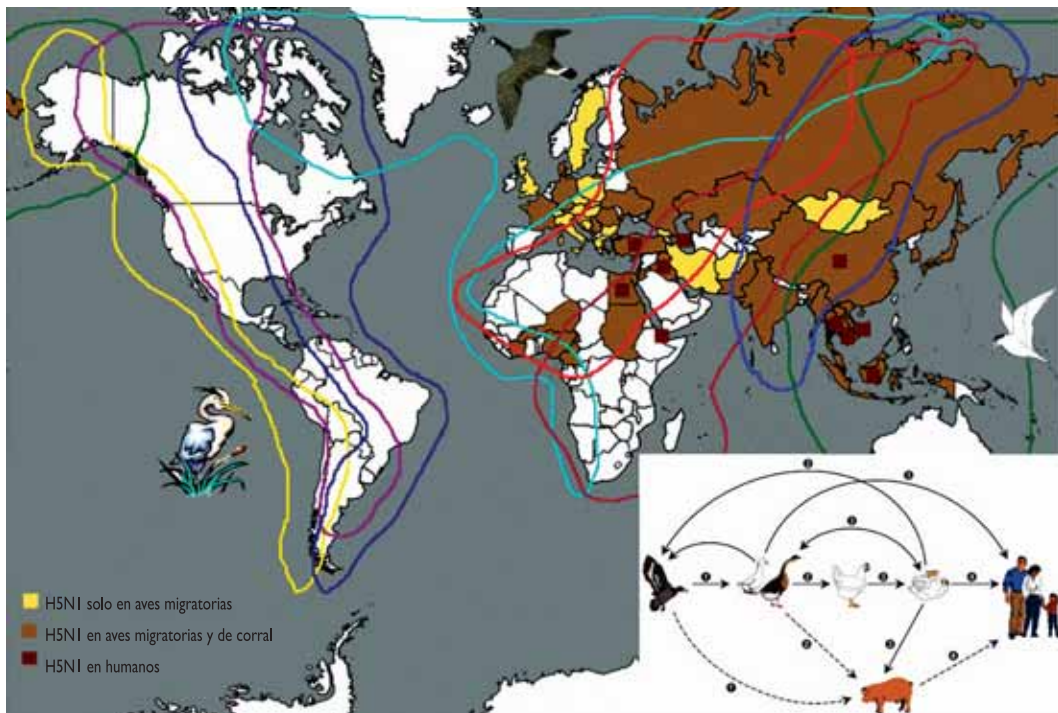


Figura 3. Brotes humanos de influenza aviar (IA) H5N1 asociados a las principales rutas de aves migratorias en el mundo. Se estima que el VI: H5N1 de baja patogenicidad se extendió a patos domésticos y gansos y de ellos a pollos domésticos, en los que se hizo altamente patógeno antes de ser transferido en sentido inverso. Hubo un reordenamiento del genoma viral del subtipo VIAL H5 con otros VI aviar en aves acuáticas, antes de extenderse en una gran epizootia a las aves de corral y, ocasionalmente, a los cerdos. El VI H5N1 ha mutado y es letal para las aves y para los humanos. En el ángulo inferior derecho, en líneas continuas se presenta la transmisión demostrada y en líneas punteadas, la transmisión postulada. Adaptado y modificado: WHO. Emerg Infect Dis. 2006;12(1):3-8.

hacia el norte y afectó a Rusia y, en agosto, a Kazajstán. También en agosto se presentó una epizootia en aves migratorias en Mongolia. En octubre, se reportó brotes en aves de corral en Turquía y Rumania; en los meses siguientes, más epizootias en aves de corral y en aves silvestres acuáticas en Euro Asia y Europa; en febrero de 2006, Nigeria y Egipto, en África^{25,26}.

A mayo del 2006, se ha informado de epizootias por IAAP: subtipo H5 en aves de corral y/o aves silvestres acuáticas, en más de 40 países³⁵. Esto es importante porque los brotes de IAAP, H5N1 en humanos han sido precedidos por epizootias de IAAP, H5N1 en aves de corral (ver Figuras 3 y 4). Así, los primeros reportes de influenza aviar en humanos asociados a epizootias aviares datan de 1996 por un caso de conjuntivitis a partir del subtipo H7N7 de IA y luego en 1997, cuando el subtipo H5N1 de IAAP se aisló en Hong Kong como el agente etiológico de una enfermedad respiratoria grave en 18 personas, seis de las cuales fallecieron, dando origen a un fenómeno tanto epizootico como zoonótico sin precedentes^{11,36} el cual se mantiene actualmente. Figura 3.

Durante el año 2003, Hong Kong volvió a reportar casos confirmados de IA H5N1 en humanos; posteriormente, nuevos brotes de IA H5N1 en humanos ocurren por primera vez en marzo del 2004 en Tailandia³⁷ y en febrero de 2005 en Camboya. Ese mismo año, el brote se expande a Indonesia en julio y a China en noviembre. Turquía, Irak, Azerbaijón y Egipto reportan sus primeros casos en enero, febrero, marzo y abril de 2006, respectivamente. Durante el 2005 y principios de 2006, Tailandia, Vietnam y China han seguido reportando casos. Figura 4.

Aunque hasta el momento, la mayoría de casos se ha presentado a través de alguna forma de contacto con aves de corral infectadas vivas o muertas, se ha documentado algunos casos aislados de probable transmisión de persona a persona, en 1997, en Hong Kong^{38,39}, y se ha descrito algunos conglomerados familiares en Camboya, Vietnam⁴⁰ y Tailandia⁴¹, por lo que no se descarta que exista una limitada transmisión interhumana⁴² que no es sostenida.

Sin embargo, se ha podido demostrar, en base a estudios genéticos, que el subtipo viral altamente patógeno H5N1 viene acumulando mutaciones que están relacionadas con la habilidad del virus para replicarse eficientemente en las células humanas. Esto sugiere que el subtipo viral de la IAAP H5N1 está sufriendo transformaciones asociadas con su capacidad para transmitirse adecuadamente de persona a persona, para convertirse en parte de los linajes que afectan al reservorio humano⁹. Un virus con estas características puede provocar una pandemia y millones de defunciones en el mundo.

Agente etiológico

Los virus de la influenza (VI) pertenecen al género de los Ortomixovirus (del griego *orthos*, correcto, y *myxa*, mucus), un grupo de virus ARN de sentido negativo conocidos como VI tipo A, B y C (VI-A, VI-B y VI-C), los cuales poseen una morfología pleomórfica, con viriones generalmente esféricos u ovoides, con un diámetro de 80 a 200 nm⁷. El genoma viral se encuentra comprimido en ocho segmentos de ARN, a excepción del VI-C en el que solo son siete^{8,43}, y cuenta con una envoltura bilipídica derivada de la membrana de la célula hospedera en la que se insertan dos glicoproteínas o antígenos principales de superficie externa denominados hemaglutininas (HA) y neuraminidasas (NA). Sin embargo, el VI-C carece de NA⁴⁴. En la actualidad, se conocen 16 HA y 9 NA y su combinación permite diferenciar subtipos virales de influenza^{7,9,43}. Asimismo, la mutación frecuente de los genes que codifican las glicoproteínas HA y NA determinan variantes que son clasificadas por el lugar geográfico, el número del cultivo y el año de identificación. Por ejemplo, las cepas A/Texas/36/91 (H1N1); A/Japón/305/57 (H2N2); A/Pekín/32/92 (H3N2); y B/Panamá/45/90, entre otras.

La HA es una proteína trimérica fundamental en la unión del virión a la superficie de las membranas de las células huéspedes que contienen sialoligosacáridos; es el principal antígeno neutralizable que explica la acción hemoaglutinante del virus. Su alta variabilidad en las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones de su estructura son las responsables de la especificidad de infección a nivel de especie animal y de tejido corporal.

La NA es una proteína tetramérica con función de sialidasa que cumple un importante rol al digerir los residuos de ácido siálico de los receptores de la célula anfitriona infectada, lo que facilita una liberación tardía de nuevas partículas virales cuando el virus sale de la célula. A la NA se le atribuye un efecto facilitador en la penetración de la capa de moco que cubre el tracto respiratorio y son importantes antígenos neutralizables del virus⁷.

Otras proteínas virales son la nucleoproteína (NP), las de membrana (M1 y M2), las proteínas con actividad de polimerasas (PA, PB1 y PB2) y las no estructurales (NS1 y NS2)⁴³. La NS1 posee una acción antiinterferón importante. Figura 5.

Una diferencia clave entre los tres tipos de VI es la diversidad de especies animales que pueden utilizar como huéspedes vivos. Los VI-B y VI-C son patógenos casi exclusivos de la especie humana^{45,46}, mientras que el VI-A es capaz de infectar a la especie humana y también a diversas especies de aves, cerdos, caballos, felinos y mamíferos marinos, entre otros⁴⁷.

Todos los VI soportan el congelamiento y permanecen viables en medios acuáticos por prolongados periodos de tiempo a temperaturas menores 28°C, dependiendo del pH y la salinidad⁴⁸. En el caso del H5N1, tiende virtualmente a esparcirse por todo los tejidos de las aves enfermas y sobrevive a la cadena de comercialización hasta llegar a los consumidores; también sobrevive en los excrementos hasta 35 días a 4°C y 6 días a 37°C

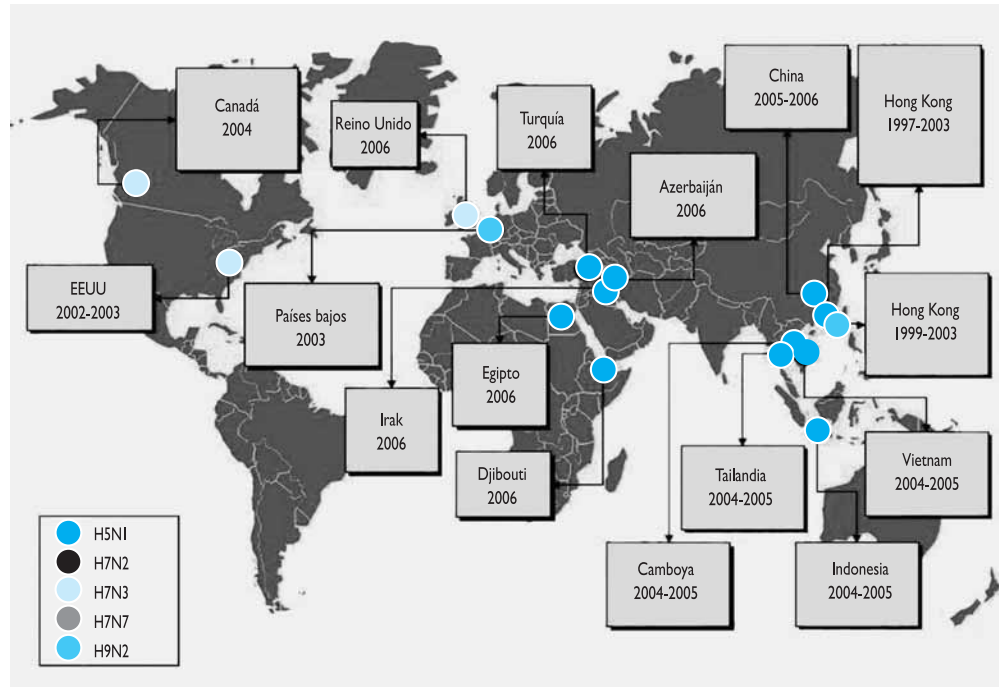


Figura 4. Casos documentados de influenza aviar en humanos. Fuente: WHO .http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/

Reservorio

Todos los serotipos de HA y NA de VI-A conocidos son encontrados en diversas especies de aves, pero las aves migratorias acuáticas son las que constituyen un reservorio permanente para su perpetuación, debido a que en ellas la infección suele ser asintomática y el VI-A establece un estado de equilibrio evolutivo (Figura 3). Sin embargo, los mamíferos pueden ocasionalmente infectarse y enfermar con algún subtipo del VI-A, a partir del reservorio aviar; así, se inicia una circulación endémica en el nuevo hospedero, independiente al reservorio madre^{7-9,21,50}.

Los virus de la IA en el reservorio aviar infectan con avidez células del tracto intestinal de las aves, en especial patos, gansos y cisnes, por lo que el virus es excretado en altas concentraciones en las deyecciones de estas aves y contaminan interna y externamente sus huevos. La transmisión de los VI-A entre aves ocurre primariamente por la vía fecal-oral. Desde que los VI-A son depositados en grandes concentraciones en las rutas de migración de las aves, diversos mamíferos pueden infectarse, por el contacto directo con las deyecciones aviarias depositadas en tierra o en las fuentes hídricas; por el consumo directo de aves o huevos infectados, por depredadores naturales; y, en el caso del hombre, principalmente por el contacto con estas aves, vía aerolización de partículas virales^{7,10,47,51}.

Los porcinos, por otro lado, tienen un importante y complejo rol como reservorios de los VI-A. Tanto los VI-A del subtipo aviar como los del subtipo humano pueden infectar y causar enfermedad en los cerdos. Una doble infección con

dos subtipos distintos de VI-A en un mismo individuo porcino puede originar reordenamientos virales que tienden a originar nuevas epidemias en las manadas de cerdos y tiene el potencial de iniciar una pandemia humana. Asimismo, los porcinos pueden servir de reservorios de cepas humanas antigénicamente viejas y preservarlas en el tiempo^{21,52}. Los VI-A también afectan a los caballos, en la actualidad hay dos diferentes subtipos de VI-A propios de los equinos, el H3N8 y el H7N7. Estudios serológicos han demostrado que estos virus infectan a los humanos⁴⁷.

En el caso de los humanos, la circulación de VI-A se consideró limitada hasta hace poco a los subtipos H1N1, H1N2, H2N2 y H3N2⁷⁻⁹. Sin embargo, en los años recientes se ha comprobado que otros subtipos del VI-A, como el H5N1, H7N7, H9N2 y H10N7, propios del reservorio aviar han infectado al hombre^{9,12,55-57}. Así mismo, en varios tipos de mustélidos, en especial los hurones, también se ha comprobado que son altamente sensibles a VI-A que atacan a los humanos^{53,54}.

Con respecto a los felinos, si bien se sabía que la inoculación con diversas cepas del VI-A producía infección pero no enfermedad²¹, la llegada del VI-A H5N1 cambió las cosas. Tanto los gatos domésticos como felinos de zoológicos (tigres y leopardos) han enfermado e, incluso, muerto por la infección con esta cepa⁵⁸. En el caso de los gatos domésticos, se ha observado que la transmisión felino-felino podría ocurrir con facilidad⁵⁹ y que liberarían el virus no solo por la vía respiratoria sino también por la digestiva, generando una potencial nueva ruta de transmisión entre mamíferos diferente a la aviar⁶⁰.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la infección de los VI-A que afectan al hombre es producto de una relación directa con el grado de replicación viral en las células epiteliales respiratorias, de sus efectos citopáticos directos sobre los epitelios nasal y traqueobronquial y de la activación de la cascada de citoquinas (CQ). La cascada produce una respuesta proinflamatoria a nivel local en el fluido nasofaríngeo y traqueobronquial y a nivel sistémico, a través del torrente sanguíneo^{61,62}. Esta respuesta, se encuentra caracterizada por el aumento significativo en las concentraciones de diversas CQ, como interleuquinas 6 (IL-6), 8 (IL-8) y 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferones alfa (INF- α) y gama (INF- γ)⁶⁰. También se sabe que la NA de los VI-A induce a los macrófagos locales a secretar interleuquina 1 (IL-1), TNF- α , INF- β y quimioquinas^{63,64} y que los viriones completos de los VI-A hacen lo propio con las células mononucleares sanguíneas estimulándolos a producir IL-1, IL-6, TNF- α ⁶⁵. Por tanto, está completamente claro que los VI-A tienen el potencial directo para inducir la producción de varias CQ⁶². Otro importante efecto del virus sobre el huésped es la disfunción fagocitaria temporal que produce sobre neutrófilos y macrófagos. Esta depresión funcional se produce como resultado de la unión de la HA de los VI-A sobre las superficies de los fagocitos en donde se encuentran receptores que contienen sialoglicoproteínas⁶⁶.

El grupo de las glicoproteínas de origen no inmune conocidas como colectinas (colágeno-lectinas) del huésped presentes en la sangre y en el surfactante pulmonar tiene un rol inicial en la defensa no inmune del huésped contra el virus: favorece la opsonización, por agregación de las partículas virales gracias a su alto grado de multimerización, y protege, a su vez, a los neutrófilos y macrófagos del proceso de desactivación por el VI-A infectante⁶⁶.

Los VI-A del subtipo humano se unen con predilección a las células hospederas objetivo mediante el enlace de la HA a los receptores de superficie con sialosacáridos (RSSA)-2-6-Gal, que son abundantes en el tracto respiratorio humano superior, en especial en la mucosa nasal. Los VI-A del subtipo aviar, como el H5N1, tienen predilección por los sialosacáridos RSSA-2-3-Gal, abundantes en los intestinos de las aves^{67,68}.

Sin embargo, diversas células del tracto respiratorio bajo humano, como las células epiteliales de la tráquea, los neumocitos tipo II, los macrófagos alveolares y las células epiteliales cuboidales no ciliadas de los bronquiolos terminales, presentan el sialosacárido RSSA-2-3-Gal, lo que permite al subtipo de IAAP H5N1 tener predilección por estas células, lo que contribuye a la severidad de la lesión pulmonar⁶⁷⁻⁶⁸. Una representación esquemática de la fisiopatología generada por el subtipo viral H5N1 es presentada en la Figura 6.

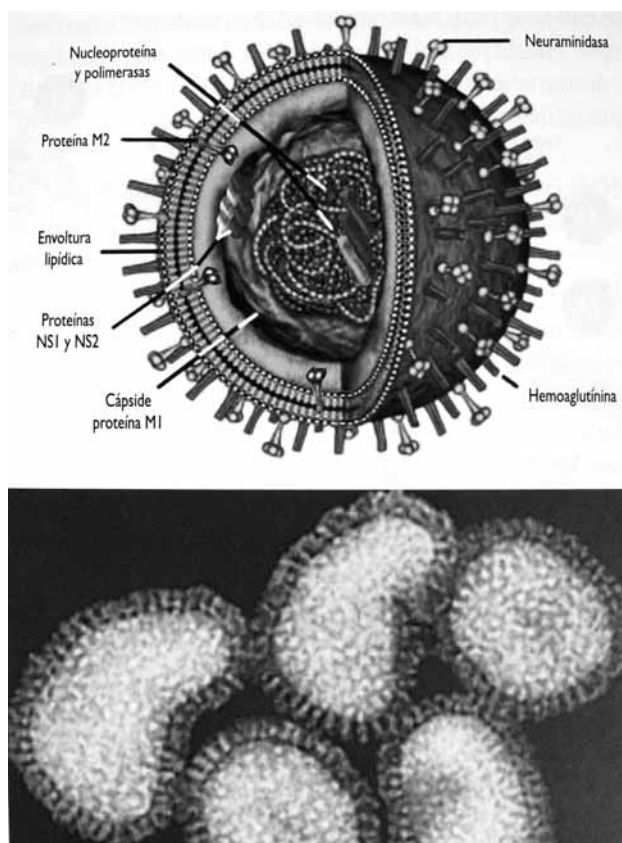


Figura 5. Arriba: Dibujo esquemático de la anatomía estructural del virus de la influenza (VI). Abajo: Fotografía por microscopía electrónica del VI

ASPECTOS CLÍNICOS

La IH es una infección respiratoria aguda producida por los subtipos del VI-A propios de la especie humana (H1N1, H1N2, H2N2 y H3N2). La IH se caracteriza por presentar una morbilidad elevada y una mortalidad significativa en las personas muy jóvenes o muy viejas, debido a las complicaciones secundarias, principalmente producto de neumonías bacterianas. El período de incubación de la enfermedad en el ser humano varía entre 18 y 72 horas, y es dependiente de la concentración del inóculo viral. El período de transmisibilidad se da a partir del inicio de los síntomas y suele ser de 3 a 5 días.

Los signos y síntomas de la IH, a menudo, son claramente recordados por los pacientes, debido a su intensidad de moderada a severa, su inicio repentino con malestar y fiebre, seguidos de manifestaciones respiratorias altas y/o bajas, mialgias y dolor de cabeza; otras manifestaciones menos frecuentes son la conjuntivitis, el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y, ocasionalmente, diarrea. En los adultos, la fiebre y otros rasgos sistémicos, por lo general, duran 3 a 4 días; sin embargo, la astenia y los síntomas respiratorios, en particular la tos, pueden persistir por una a dos semanas^{69,70}.

Así, los pacientes infectados por el subtipo VI-A H5N1 presentan primariamente una neumonía viral, la cual se complica con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome de disfunción multiorgánica (SDM) y síndrome hemofagocítico severo (SHF)¹². En ocasiones, se ha observado afectación cardiaca, síndrome de Reye, síndrome séptico sin bacteriemia documentada, encefalitis, entre otros trastornos¹¹.

DIAGNÓSTICO

Existen técnicas rápidas de diagnóstico para los VI con una sensibilidad y especificidad mayores al 70% y 90% cuando son comparadas con el cultivo⁷⁵. Estas pruebas permiten mejorar el manejo clínico de los pacientes, evitan el uso innecesario de antibióticos y permiten la adopción de medidas para evitar la transmisión viral. El diagnóstico virológico no es posible ni

necesario de realizar en todos los pacientes, pero posibilita una vigilancia para conocer cuales son los virus circulantes en una zona geográfica, durante un periodo de tiempo determinado, y proporciona datos epidemiológicos que permiten realizar diagnósticos clínicos más precisos⁷⁵.

El diagnóstico etiológico de los VI comunes así como del H5N1 se suelen realizar a partir de una muestra de hisopado nasofaríngeo o un aspirado nasofaríngeo⁷⁵.

Entre las pruebas de diagnóstico para la influenza aviar H5N1 están la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el aislamiento viral en células MDCK –que requiere de un laboratorio de nivel de bioseguridad 3 (NBS-3)–, la tipificación de los aislamientos de VI-A/H5, la transcripción reversa acoplada a la reacción de polimerasa en cadena (RT-PCR) y la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real⁷⁶. Entre los métodos serológicos está la prueba de inhibición de hemaglutinación, que requiere

Tabla 1. Características clínicas del resfrío común, influenza humana e influenza por H5N1

Características	Resfrío común (rinofaringitis)	Influenza humana	Influenza por H5N1*
• Agente etiológico	Más de 200 agentes virales involucrados: Rinovirus, Coronavirus, Ecovirus, coxsackievirus, etc	VI-A subtipos humanos H1N1, H2N2 y H3N2 Solo Ortomixovirus	VI-A subtipo H5N1 Solo Ortomixovirus
• Inicio	Agudo	Agudo	Agudo
• Curso clínico	Benigno autolimitado y corto	Moderado en adultos jóvenes, con frecuencia, severo en gerontes y niños	Severo en todos los grupos etáreos
• Mortalidad	No	Sí, en gerontes y niños durante cada brote epidémico anual	Sí, mayor al 50% en todos los grupos etáreos registrados a la fecha
• Enzootia	No	No	Sí
• Antecedente de exposición a aves	No	No	Sí
• Transmisión aérea humano-humano	Sí, eficiente	Sí, eficiente	Dudosa, ineficiente
• Área anatómica comprometida	Rinofaringe	Vías aéreas altas generalmente	Vías aéreas bajas generalmente
• Astenia	Frecuente, leve	Frecuente, moderada/intensa	Frecuente, intensa
• Fiebre	Ausente o leve	Frecuente, moderada/intensa	Frecuente, intensa
• Mialgias	Frecuente, leve	Frecuente, moderada/intensa	Frecuente, intensa
• Cefalea	Ocasional y leve	Frecuente, moderada/intensa	Frecuente, intensa
• Inflamación de mucosas	Sí	Sí	Sí
• Dolor de garganta	Leve a moderado	Moderado a intenso	–
• Tos	Frecuente y leve	Intensa y prolongada	Intensa y prolongada
• Irritación conjuntival	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente
• Disnea	No	Generalmente infrecuente	frecuente
• Dolor abdominal	Infrecuente	Infrecuente	infrecuente
• Náuseas	Se ha descrito con cierta frecuencia	Se ha descrito con cierta frecuencia	Se ha descrito con cierta frecuencia
• Diarreas	Se ha descrito	Se ha descrito	–
• Radiografía de pulmones	Normal	Normal (salvo complicaciones)	Anormal
• Tratamiento específico	No	Inhibidores de la neuraminidasas Inhibidores de la proteína M	Inhibidores de la neuraminidasas
• Vacuna	No	Sí	Experimental
• Complicaciones	Sinusitis Otitis	Neumonía bacteriana Encefalitis	Síndrome de distrés respiratorio agudo Síndrome de falla multiorgánica Síndrome hemofagocítico Síndrome de Reye

* Datos solo a partir de los casos hospitalizados registrados.

de muestras pareadas. La PCR tiene las ventajas de ser rápida, sensible y específica y de requerir un laboratorio NBS-2; sin embargo, tiene la desventaja de poder generar falsos positivos sino se cumple adecuadamente con los estándares técnicos para la realización de la prueba. Adicionalmente, la PCR en tiempo real tiene la ventaja de riesgo bajo de contaminación, resultados en tiempo real y la posibilidad de medir la carga real, aunque su costo es mayor que el de otros procedimientos.

En la actualidad, el Instituto Nacional de Salud (INS) –pertenece al Ministerio de Salud (Minsa)– es el centro de referencia nacional para el diagnóstico de enfermedades infecciosas en el Perú. El INS ha generado diversas medidas orientadas a detectar y enfrentar en forma temprana el posible ingreso del subtipo viral H5N1. La medida más reciente ha sido la estandarización de la técnica de RT-PCR específica para el subtipo viral H5N1. Además, el INS cuenta con un laboratorio NBS-3.

La confirmación laboratorial de IV-A, H5N1 requiere uno o más de los siguientes criterios: a) cultivo viral positivo, b) análisis positivo por PCR para ARN del VI-A, H5N1, c) análisis positivo por inmunofluorescencia para el antígeno del H5N1 usando anticuerpo monoclonal contra H5 y d) una diferencia de cuatro veces el título inicial de anticuerpos H5 específico en pares de muestras de suero⁷⁷.

El tiempo de procesamiento de los exámenes depende la prueba a utilizarse y puede demorar desde 30 minutos, en las pruebas rápidas para VI-A y VI-B; pasando por 2 a 4 horas, en la detección de antígenos por inmunofluorescencia, y de 1 a 2 días, en RT-PCR; hasta 10 días, en el cultivo celular⁷⁵.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La vacunación anual con vacunas que contengan los subtipos virales clásicos de IH que se estiman generarán la siguiente temporada epidémica, constituye la principal herramienta para la prevención de la influenza, existiendo consenso en que los adultos mayores de 65 años, mujeres en segundo y tercer trimestre de embarazo, niños entre 6 meses y 2 años de edad, personal de salud y aquellos que están al cuidado de enfermos crónicos y ancianos, así como adultos o niños en riesgo de presentar complicaciones por IH debido a enfermedades crónicas de fondo deben ser vacunados. Dicha vacunación idealmente debe ser administrada antes de que ocurra el brote epidémico estacional, recordando que la vacuna demora 15 días en montar una respuesta inmunológica⁷⁸.

Debido a diferencias en los patrones de circulación del virus de la IH entre las regiones tropicales y subtropicales con respecto a las del hemisferio norte, la decisión de vacunar en áreas geográficas por debajo de la línea ecuatorial, y en que tiempo hacerlo, resulta más complejo por lo que esta decisión dependerá, tanto de la realidad epidemiológica de los subtipos virales circulantes en cada zona, así como de que las vacunas disponibles incluyan a estos subtipos virales circulante⁷⁹.

Existen dos grandes tipos de vacunas para la IH: las conformadas por virus vivos atenuados (VVVA) y las inactivadas, ambas deben contener componentes inmunogénicos de los subtipos virales más frecuentes de la IH circulante en el lugar de vacunación^{78,79}. El uso de las VVVA está aprobado entre personas sanas con un rango de edad de 5-49 años. La vacuna inactivada está aprobada para individuos en los extremos de los grupos etéreos, es decir ≥ 6 meses/ < 5 años y ≥ 65 incluyendo a todos aquellos pacientes con condiciones de alto riesgo como inmunosupresión primaria o secundaria, cardiopatías y nefropatías crónicas, etc.⁷⁸.

Del mismo modo la vacunación debería constituir la principal intervención médica para proteger a las personas contra la influenza pandémica. Ya que en la actualidad se cree que el subtipo viral de IA: H5N1 es el que tiene más probabilidades de iniciar la próxima pandemia, se han venido realizando múltiples esfuerzos para el desarrollo de una vacuna efectiva contra este subtipo y sus posibles variantes, sin embargo a la fecha dicha vacuna no se encuentra disponible, por lo que de producirse una pandemia por alguna variante de este subtipo viral la disponibilidad de dicha vacuna tardara varios meses⁷⁸⁻⁸⁰ y posiblemente no se satisfará las necesidades a nivel global debido a limitaciones de producción⁸¹.

Otras medidas contra todas las formas de influenza consisten en aplicar el protocolo de higiene respiratoria, educando tanto al personal de salud como la población en general, a cubrirse la boca y nariz al toser o estornudar usando toallas de papel desechable que deben ser inmediatamente descartadas, efectuar la higiene de las manos y superficies críticas después de estar en contacto con secreciones respiratorias entre otras acciones⁸¹. En el caso de los subtipos de IAAP como el H5N1, otras medidas preventivas incluyen: a) cocinar por encima de los 70°C toda la comida derivada de aves incluyendo los huevos que también pueden contener virus tanto en su exterior (cáscara) como en su interior (clara y yema), b) llevar a cabo el sacrificio de todas aquellas aves de corral expuestas principalmente al H5N1 c) utilizar la vacunación sistemática en aves de corral no expuestas a los virus de la IA a fin de limitar las epizootias y transmisión a humanos⁸²⁻⁸⁴.

El tratamiento de la influenza está justificado en dos grandes poblaciones: a) aquella en la que existen mayor riesgo para presentar complicaciones derivadas de la influenza por los subtipos clásicos de IH y b) aquellas en la que existe una alta sospecha de infección por algún subtipo de IAAP incluida la H5N1. En todos los casos se ha demostrado que el uso precoz de estos antivirales, dentro de las primeras 48 horas de iniciados los síntomas, reduce el tiempo de evolución de la enfermedad y la morbimortalidad. Adicionalmente, todos los pacientes con sospecha de influenza aviar por H5N1 debe ser aislados en una habitación de ser posible con presión negativa o con aislamiento inverso, el personal sanitario deberá

usar obligatoriamente el equipo de protección personal asignado según las normas de bioseguridad vigente⁷⁷.

Los antivirales autorizados y disponibles en la actualidad son la rimantadina, amantadita, zanamivir y oseltamivir. Tanto la amantadina como la rimantadina han mostrado actuar como inhibidores de la proteína M2 viral y son eficaces para la profilaxis y/o tratamiento únicamente de los VI-A, teniendo la rimantadina menores efectos adversos⁸⁵. El oseltamivir y el zanamivir son inhibidores de la NA y pueden indicarse como profilaxis y/o tratamiento de la influenza tanto por VI-A como VI-B. El zanamivir ha sido aprobado para el tratamiento de personas de más de siete años de edad, mientras que el oseltamivir puede prescribirse a partir del año de edad^{79,86}. Sin embargo, reportes de resistencia a los adamantanos para subtipos clásicos de IH y para el subtipo de IA: H5N1⁸⁷⁻⁸⁸, se han reportado. También se ha descrito resistencia del subtipo viral de IA: H5N1 al oseltamivir⁸⁷⁻⁹².

El uso de quimioprofilaxis con inhibidores de la NA, aunque requiere un uso prolongado, está indicado en todas aquellas personas con alto riesgo de sufrir complicaciones por IH clásica, así como en personas en riesgo de exposición laboral que no hayan utilizado equipo de protección personal en granjas en donde se ha certificado plenamente la existencia de IAAP en especial la H5N1⁹³. En la actualidad se desalienta la quimioprofilaxis y tratamiento con adamantanos debido a la presencia de resistencia^{85,87}.

CONCLUSIONES

La influenza no es una enfermedad nueva para el hombre. De hecho pandemias y epidemias han ocurrido a lo largo de la historia de la humanidad, así por ejemplo, durante el siglo XX, tres grandes pandemias han ocurrido en 1918-1919, 1957 y 1968 respectivamente. Esto es interesante ya que el intervalo interpandémico registrado epidemiológicamente desde los tiempos modernos es de 39 años, por lo que es probable y debería preverse que una pandemia ocurra a inicios de este nuevo siglo. En otras palabras sabemos que desde el punto de vista epidemiológico que viene registrando la recurrencia de las pandemias en último siglo, demuestran que el plazo para la aparición de la próxima ya ha vencido.

La primera pandemia del siglo XX se caracterizó por su elevada mortalidad con cifras oficiales de decesos entre 20 y 40 millones de personas, siendo hasta donde las evidencias científicas lo indican, producto de una adaptación directa entre el hospedero humano y un VI mamífero probablemente en relación estrecha a un VI porcino el cual surgió previamente de un reservorio aviar antes de 1918⁹⁴. Las siguientes dos pandemias de 1957 y 1968 no fueron tan dramáticas al comparar sus tasas de mortalidad con la de 1918-1919, esto tal vez se deba a que estas dos últimas fueron producto del reordenamiento genético entre un virus de IA con uno de IH previamente circulante.

Desde finales del 2003, las epizootias por virus de influenza aviar A (H5N1) han provocado la muerte o sacrificio de más de 200 millones de aves de corral. Adicionalmente, los virus H5N1 repetidamente han 'cruzado la barrera de las especies' y han infectado, hasta el 23 de Mayo de 2006 al menos 218 adultos y niños, en 10 países (Azerbaijón, Camboya, China, Egipto, Indonesia, Irak, Tailandia, Turquía y Vietnam, Djibouti), causando 124 defunciones¹⁵. Hasta este momento no hay transmisión interhumana sostenida del virus H5N1, sin embargo la epizootia de Asia posee una importante amenaza a la salud pública⁴¹ ya que el subtipo IA, H5N1 parece estar siguiendo el camino adaptativo directo hacia el hombre, adquiriendo progresivamente la capacidad de transmisión interhumana. De producirse dicha adaptación, el total de la población mundial será susceptible y las condiciones estarán dadas para que se desencadene una nueva pandemia de influenza, con altas tasas de morbilidad y mortalidad⁴¹.

Aunque si bien los hallazgos clínicos descritos muestran las ocurrencias más frecuentes, estas se basan en los pacientes enfermos hospitalizados los cuales no representan la real historia natural de la enfermedad debido a que en ellos no se refleja el espectro de la infección a nivel comunitario y a que puede haber sucedido una subnotificación por dificultad diagnóstica con otras neumonías primarias por otros subtipos del VI-A así como por neumonías bacterianas primarias o secundarias endémicas en toda Asia¹². De este modo, un reciente estudio concluyó que la transmisión de VIAP entre aves y humanos puede ser más frecuente de lo que inicialmente se ha creído y que cuanto más cercano sea el contacto con aves enfermas o muertas, mayor será el riesgo de una enfermedad parecida a la influenza⁹⁵. Estos hallazgos han originado una corriente especulativa que sostiene que por cada caso reconocido en humanos hay muchos otros que no son reconocido y que el brote de influenza aviar a nivel de las personas ha sido sobre dimensionado. Sin embargo, si la transmisión de aves a humanos es más común de lo que se había anticipado anteriormente, esto podría implicar un aumento en el riesgo de recombinación a través de los individuos infectados, quienes sirven como recipientes de mezcla para los subtipos de IH e IAAP H5N1⁹⁶.

Debido a la multiplicidad de signos y síntomas que la IAAP H5N1 suele mostrar inicialmente, diversos diagnósticos diferenciales como neumonía bacteriana, neumonía viral por otros agentes, bronquitis, bronquiolitis, resfriado común, Influenza humana, crisis asmática, etc. deben tenerse en cuenta al momento del diagnóstico diferencial⁷⁷.

Finalmente ante esta nueva emergencia de salud pública, la OMS viene desarrollando una estrategia mundial de prevención y contención contra la posibilidad de surgimiento de una nueva pandemia para lo cual los diversos países vienen realizando una vigilancia epidemiológica estrecha y permanente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001;91(4):572-579
2. Lazzari S, Stohr K. Avian influenza and influenza pandemics. *Bull WHO.* 2004; 82(4): 242-243.
3. Crosby A. *America's forgotten pandemic.* Cambridge (UK): Cambridge University Press; 1989.
4. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 1991;65:4-21.
5. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;76:105-15.
6. Vaqué-Rafart J. La amenaza de una pandemia humana por gripe aviar. *Med Clin (barc)* 2006;126(5):183-188.
7. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clinical Microbiology Reviews* 2001;14(1):129-149.
8. Zeitlin GA, Maslow MJ. Avian influenza. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:193-199.
9. Fauci AS. Emerging and re-emerging infectious diseases : Influenza as a prototype of the host-pathogen balancing act. *Cell* 2006;124(4):665-670
10. Fouchier R, Osterhaus A, Brown IH. Animal influenza virus surveillance. *Vaccine* 2003; 21:1754-1757.
11. Beigel H, Phil JP, Han AM et al. Avian influenza A (H5N1) infections in humans. *New Engl J Med* 2005;353(13):1374-1385.
12. Yuen KY, Chan PKS, Peiris M et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *The Lancet* 1998; 351:467-471.
13. Van Beest Holle MDR, Meijer A, Koopmans M et al. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, the Netherlands, 2003.
14. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:1356-1361.
15. World Health Organization 2006. Epidemic and pandemic alert and response (EPR). Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/ (H5N1) Reported to WHO http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/
16. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med.* 2005; 11:1355-1362.
17. WHO. Avian influenza: assessing the pandemic threat. Geneva: WHO/CDS/CSR/2005;29:2005
18. WHO. Pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment. Updated 17 March 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/draftprotocol2006_03_17/en/index.html
19. Oldstone MBA (1998). Influenza viruses: The pest can return. In: *Textbook of viruses, plagues and history.* First Edition. New York, Oxford University Press, Inc. 1998:222-239.
20. Ayora-Talavera G. Influenza: Historia de una enfermedad. *Rev Biomed* 1999; 10(1): 57-59.
21. Vahlenkamp T.W and Harder T.C. Influenza virus infections in mammals. *Berl Mch Tierärztl Wochenschr* 2006; 119(3-4):123-131.
22. Nguyen-Van-Tam JS and Hapson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21:1762-1768.
23. Hisao J. The great influenza epidemic of 1918. *The Concord Review* 2003;13(3) Sp 03. www.tcr.org/tcr/essays/EPrize_Influenza.pdf
24. United State Department of Health & Human Services. National Vaccine Program Office 2006/ Pandemics and Pandemic Scares in the 20th Century: Historical overview. <http://www.hhs.gov/nvpo/pandemics/flu3.htm>
25. WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline_24%2002.pdf
26. WHO. <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>
27. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: Past and present. *Annu Rev Med.* 2000;51:407-421.
28. Dolin R. Influenza-Interpandemic as well as pandemic disease. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2535-253.
29. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):15-22.
30. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV et al. Origin and evolution of the 1918 "spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:1651-1656.
31. Kawaoka Y, Krauss S, Webster R.G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol.* 1989;63:4603-4608.
32. Wener O. Highly pathogenic avian influenza- a review. *Berl Mch Tierärztl Wochenschr* 2006; 119(3-4):140-115.
33. Maines T.R, Lu X.H. Erb L et al. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol.* 2005; 79:11788-11800.
34. World Health Organization Western Pacific Region. WHO investigates avian influenza outbreak in Viet Nam. http://www.wpro.who.int/media_centre/press_releases/pr_20040113_2.htm
35. Organización Mundial de Sanidad Animal. Actualización sobre la influenza aviar en animales (tipo H5) mayo 2006. http://www.oie.int/downld/avian%20influenza/e_Asia.htm
36. WHO. Avian influenza A(H5N1) in humans and poultry in Viet Nam. Accessed on Mar 31. http://www.who.int/csr/don/2004_01_13/en/
37. WHO. Avian influenza A(H5N1)- update 8: Situation in Thailand, Advice to international travellers. Accessed on Mar 31. http://www.who.int/csr/don/2004_01_26/en/
38. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis.* 2002;185:1005-1010.
39. 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;180:1763-1770.
40. WHO. Influenza A/H5N1 in humans in Asia. Epidemic Alert & Response. Manila, Philippines 6-7 May 2005. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.7. [Accessed on Jun 22]. Available from: http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7_04.pdf
41. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352(4):333-40.
42. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med.* 2004 Feb 25.
43. Lisa FP Ng, Ian Barr, Tung Nguyen et al. Specific detection of H5N1 avian influenza A virus in field specimens by a one-step RT-PCR assay. *BMC Infect Dis.* 2006;6:40.
44. Dobrotvortseva VG, Milovidova NI. Type C influenza virus. *Acta Virol.* 1984;28(4):334-42.
45. Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Martina BE, Bestebroer TM, Fouchier RAM. Influenza B virus in seals. *Science.* 2000;288(5468):1051-1053.
46. Giu YJ, Jin FG, Wang P, et al. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pig with influenza C virus. *J Gen Virol.* 1983;64(1):177-182.
47. Webster R, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992;56(1):152-179.
48. WHO. Water, sanitation and health protection of the human environment, Geneva 2006. Review of latest available evidence on risks to human health through potential transmission of avian influenza (H5N1) through water and sewage. WHO/SDE/WSH/06.1 www.who.int/water_sanitation_health/emerging/h5n1/background.pdf
49. WHO and FAO. International food safety authorities network. Infosan information note N° 7/2005- avian influenza. www.who.int/entity/foodsafety/fs_management/No_07_1_Nov05_fr.pdf
50. Brow C. Avian influenza. *Am J Pathol.* 2006;168(1):6-8.
51. Use Food and Drug Administration (2006) Questions and answers on avian influenza ("bird flu") and Food Safety. <http://www.foodsafety.gov/~dms/avfluqa.html>
52. Rimmelzwaan GF, de Jong JC, Bestebroer TM, et al. Antigenic and genetic characterization and swine influenza A (H1N1) viruses isolated from pneumonia patients in The Netherlands. *Virology.* 2001;282:301-306.
53. Renegar KB. Influenza virus infections and immunity: a review of human and animals models. *Lab Anim Sci.* 1992;42:222-232.
54. Smith H, C Sweet. Lessons for human influenza from pathogenicity studies with ferrets. *Rev Infect Dis.* 1988;10:56-75.
55. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis.* 2002;34(Suppl 2):S58-64.
56. Peiris JSM, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet.* 2004;363:617-619.
57. Press release. Hong Kong special administrative region government. 1999. <http://www.info.gov.hk/gia/general/199904/07/0407183.html/>
58. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2189-2191.
59. Thanawongnuwech R, Amosin A, Tantilertcharoen et al. Probable tiger to tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):699-701.
60. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, et al. Influenza A virus (H5N1) infections in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between host. *Am J Pathol.* 2006;168(1):176-183.
61. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Guberava L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol.* 2001;62(3):262-268.
62. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic

- cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest*. 1998;101:643-649.
63. Houde M, Arora DJ. Stimulation of tumor necrosis factor secretion by purified influenza virus neuraminidase. *Cell Immunol*. 1990;129:104-111.
 64. Hofmann P, Sprenger H, Kauuufmann A et al. Susceptibility of mononuclear phagocytes to influenza A virus infection and possible role in the antiviral response. *J of Leuk Biology* 1997; 66: 408-414.
 65. Gong J-H, Sprenger H, Hinder F, et al. Influenza A virus infection of macrophages. Enhanced tumor necrosis factor- (TNF-) gene expression and lipopolysaccharide-triggered TNF- release. *J Immunol*. 1991;147:3507-3513.
 66. Hartshorn KL, Reid KB, Jens MR, et al. Neutrophil deactivation by influenza A viruses: Mechanisms of protection alter viral opsonization with collectins and hemagglutination-inhibiting antibodies. *Blood*. 1996;87(8):3450-3461.
 67. Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Influenza receptors in the human airway. *Nature*. 2006;440(23):435-436.
 68. van Riel D, Mumster VJ, de Wint E, et al. H5N1 virus attachment to coger respiratory trac. *Scienceexpress* 2006. www.scienceexpress.org
 69. Hayden FG, Gwaltney JM. Viral infections. In: *Textbook of Respiratory Medicine*. JF. Murray, JA. Nadel, ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1994;977-1035.
 70. Hayden FG, Palese PA. Influenza virus. In: *Clinical Virology*. DD. Richmond, RJ. Whitley, FG. Hayden, editors. New York, Churchill Livingstone, Inc. 1997;911-942.
 71. Osterholm MT. A weapon the world needs. *Nature* 2005;435(7041):417-418.
 72. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Diseases* 2005; 11:201-209.
 73. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of human infected by influenza A (H5N1). 2004. http://www.who.int/esr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidelines_Clinical%20Management_H5N1_rev.pdf
 74. Ng WF, To KF, Lam WW, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1-a review. *Hum Pathol*. 2006;37(4):381-90.
 75. Center for Diseases Control and Prevention 2004. Interim Guidance for Influenza Diagnostic Testing During the 2004-05 Influenza Season. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/labdiagnosis.htm>
 76. Center for Diseases Control and Prevention. Update on Avian Influenza A (H5N1) 2004. <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/han081304.htm>.
 77. Guía de Practica Clínica de influenza aviar A H5N1 en humanos. Resolución Ministerial 365-2006.
 78. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-8):1-40. *Gripe Aviar*. Archivos HTML. [Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\).htm](http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/han081304.htm)
 79. Influenza aspectos epidemiológicos básicos para el desarrollo de vacunas. *Bol Epidemiol OPS*. 2001;22(3).
 80. Organización Mundial de la Salud. Gripe aviar H5N1: primeros pasos hacia el desarrollo de una vacuna para proteger al ser humano 2005. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/statement_2005_08_12/es/index.html
 81. Center for Diseases Control and Prevention 2003. Gripe: Protocolo para la higiene respiratoria y el manejo de la tos en instalaciones médicas. <http://www.cdc.gov/flu/espanol/resphygiene.htm>
 82. FAO Recommendations on the Prevention, Control and Eradication of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in Asia (proposed with the support of the OIE-2004)
 83. Capua LL, Marangon S. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. 71st General session international committee. World Organization for Animal Health 2003.
 84. Ellis TM, Leung CYHC, Chow MKW. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. *Avian Pathol*. 2004;33(4):405-412.
 85. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadina y rimantadina para la prevención y el tratamiento de la influenza A en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 86. CDC health alert. CDC Recommends against the use of amantadine and rimantadine for the treatment or prophylaxis of influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm>
 87. National Institute for Clinical Excellence. Full guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. Available from: http://www.nice.org.uk/pdf/58_Flu_fullguidance.pdf (2005)
 88. Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses-Implications for management and pandemic response. *N Engl J Med*. 2006;354(8):785-788.
 89. de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir resistente during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2667-2672.
 90. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*. 2005;437-1108.
 91. Wainright PO, Perdue ML, Brugh M, Beard CW. Amantadine resistance among hemagglutinin subtype 5 strains of avian influenza virus. *Avian Dis*. 1991;35:31-9.
 92. Moscona A. Oseltamivir resistance-disabling our influenza defensas. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2633-2635.
 93. Organización Mundial de la Salud 2005. Orientación de la OMS sobre medidas de salud pública en países que experimentan sus primeros brotes de influenza aviar subtipo H5N1. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/vir-flu-oms-h5n1.htm#note3>
 94. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*. 1997;275(21):1793-1796.
 95. Thorzón A, Petzold M, Nguyen TKC, et al. Is exposure to sick or dead poultry associated with flulike illness? *Arch Intern Med*. 2006;166:119-123.
 96. Belshe RB. The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *N Engl Med*. 2005;353(21):2209-2211.
 97. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):3-8.

Correspondencia

Dr. Fernando Osores-Plenge
foplenge@infonegocio.net.pe