

## **INFECCION HUMANA POR EL VIRUS AVIAR INFLUENZA A H5N1 (GRIPE AVIAR)**

### **INTRODUCCIÓN**

La gripe aviar (“gripe del pollo”) es una infección producida por el virus influenza A, subtipo H5N1 (influenza A H5N1), que, hasta hace poco, infectaba exclusivamente a las aves. Sin embargo, desde el año 1997 se han producido casos de infección por este virus en humanos. Inicialmente, estos casos ocurrieron de forma esporádica pero en los dos últimos años, el número de personas afectadas ha aumentado. Entre los meses de Enero de 2004 y Octubre de 2005 se han comunicado 117 casos de gripe aviar en humanos, de los que 60 (51%) han fallecido. Todos los casos han ocurrido en países asiáticos (Camboya, Indonesia, Tailandia y Vietnam).

La gravedad de la gripe aviar en humanos y su elevada mortalidad han provocado una gran alarma ante el temor de que esta infección se extienda a otros países y llegue a producirse una pandemia.

Con el fin de entender mejor cuál es la situación actual de la gripe aviar en humanos, a continuación se resumen aspectos fundamentales acerca de esta infección.

### **LOS VIRUS DE LA GRIPE HUMANA Y AVIAR**

La gripe está producida por los virus influenza, de los que se conocen tres tipos (A, B y C). Los virus influenza B y C solo infectan a seres humanos mientras que los virus influenza A infectan a seres humanos y a otras especies animales (aves, cerdos, caballos). Los virus influenza A se dividen en varios subtipos en base a las proteínas de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Los diferentes subtipos de influenza A se denominan de acuerdo con estas proteínas (H1N1, H1N2, H2N2, etc.). Los subtipos H1N1, H1N2 y H3N2 son los que habitualmente causan la gripe humana.

Los virus influenza A también infectan a las aves (de hecho, las aves constituyen el reservorio natural para estos virus). La infección de las aves por estos virus produce la gripe aviar. Cuando el subtipo del virus influenza A aviar es muy agresivo, la infección de las aves puede adquirir proporciones epidémicas y acompañarse de una elevada mortalidad (superior al 90%). El virus influenza A H5N1 tiene una extraordinaria virulencia.

Durante las epidemias de gripe aviar entre las aves pueden concurrir las circunstancias apropiadas que permitan que el virus influenza A aviar cruce la barrera entre especies y “salte” a la especie humana. De hecho, todos los casos de gripe aviar en humanos han ocurrido en relación con epidemias de gripe aviar en aves.

Desde el año 1997 se han producido varias epidemias de gripe aviar entre aves durante las que el virus responsable se transmitió a humanos. El año, lugar y subtipos de virus influenza A causantes de estas epidemias y de los casos de infección en humanos son los siguientes: 1997, Hong Kong, H5N1; 1999, China,

Hong Kong, H9N2; 2002, Virginia, H7N2; 2003, China, Hong Kong, H5N1; 2003, H7N7, Holanda; 2003, Hong Kong, H9N2; 2003, Nueva York, H7N2; 2004, Canadá, H7N3; y 2004-2005, Camboya, Indonesia, Tailandia y Vietnam, H5N1.

Aunque todos estos virus influenza A (H5N1, H9N2, H7N2, H7N7) causan gripe aviar, el virus H5N1 es el causante de la epidemia actual entre las aves, el implicado en los 117 casos de gripe aviar en humanos ocurridos en los dos últimos años y del que se teme que llegue a causar una pandemia.

### **TRANSMISIÓN DE LA GRIPE AVIAR**

El reservorio natural del virus influenza A H5N1 son las aves migratorias (en particular, los patos), en las que la infección por este virus no suele producir ninguna enfermedad. Las aves migratorias infectadas acarrean el virus en el aparato digestivo, desde donde se elimina por la saliva, las secreciones nasales y por las heces. Las aves domésticas de corral (pollos, gallinas, pavos) se infectan con el virus influenza A H5N1 al entrar en contacto con las heces y las secreciones de las aves migratorias. El virus influenza A H5N1 es muy contagioso para las aves domésticas entre las que produce verdaderas epidemias con una elevadísima mortalidad. Es durante estas epidemias entre las aves domésticas cuando el virus H5N1 puede infectar a los humanos. De hecho, todos los casos de gripe aviar en humanos por el virus influenza A H5N1 han coincidido en el tiempo con epidemias de infección de las aves domésticas por este virus.

El virus influenza A H5N1 se transmite a los humanos por contacto directo con aves infectadas por el virus (estén sanas o enfermas, vivas o muertas) o por contacto con objetos o superficies que hayan estado en contacto con aves infectadas o que estén contaminadas por heces, saliva, sangre y otras secreciones de aves infectadas. El consumo de carne (cruda o poco hecha) y de sangre (cruda) procedentes de aves silvestres o de corral infectadas también se ha implicado en la transmisión de la infección a los humanos. La práctica totalidad de los humanos infectados por el virus influenza H5N1 habían tenido contacto directo con aves domésticas infectadas por este virus.

Aunque se han descrito casos en los que el virus influenza A H5N1 se ha transmitido de una persona a otra, parece que esta forma de transmisión es poco frecuente y muy poco eficaz.

Con los datos de los que se dispone en la actualidad, parece que el riesgo de que el virus influenza A H5N1 se transmita desde los pacientes con gripe aviar al personal sanitario es bajo.

### **RIESGO DE PANDEMIA POR EL VIRUS INFLUENZA A H5N1**

Los virus influenza A humanos (H1N1, H1N2, H2N2) se caracterizan por su extraordinaria capacidad para transmitirse eficazmente de una persona a otra. Esta capacidad de contagio es la responsable de las epidemias anuales de gripe humana.

Otra característica fundamental de los virus influenza A es su variabilidad. Esta variabilidad se debe a cambios progresivos en la estructura del virus, de manera

que las cepas virales que causan la gripe humana cada año son distintas a las de los años anteriores. Estos cambios permiten una mejor adaptabilidad del virus y le ayudan a evitar la defensa del sistema inmunitario del huésped. Debido a esta variabilidad, la composición de la vacuna de la gripe humana se ajusta cada año para incluir las cepas virales responsables de la epidemia de gripe de ese año.

El virus influenza A H5N1 no se transmite con facilidad de una persona a otra. Teóricamente, para que la transmisión del virus influenza A H5N1 entre humanos ocurriese de forma eficaz, bastaría que este virus adquiriese material genético del virus influenza A humano. Para que estos virus recombinantes aparezcan, es necesaria la infección simultánea en humanos por los virus influenza A H5N1 e influenza A humano. El virus resultante (recombinante o mixto) tendría material genético procedente tanto del virus influenza A aviar H5N1 como del virus influenza A humano. Al tratarse de un nuevo virus, la población carecería de anticuerpos para controlar la infección, por lo que ésta podría propagarse rápidamente entre las personas y causar una pandemia.

Otro posible mecanismo que propiciaría una pandemia por el virus influenza A H5N1 es que en sucesivas transformaciones, el virus adquiriese espontáneamente –sin necesidad de incorporar material genético de virus humanos- la capacidad de transmitirse eficazmente de una persona a otra.

En la actualidad, el virus influenza A H5N1 es endémico entre las aves domésticas de varios países asiáticos (Vietnam, Camboya, Indonesia, Tailandia, China). Recientemente, este virus se ha detectado en aves de otros países (Rusia, Kazajistán, Rumanía), donde la infección ha llegado transmitida por las aves migratorias. Hasta este momento, la infección por influenza A H5N1 en esos países se encuentra limitada a las aves y no se ha comunicado ningún caso de infección entre humanos.

La propagación hacia Occidente del virus influenza A H5N1 entre las aves coincide con el principio de la epidemia de gripe humana en esos países. Por lo tanto, se dan los factores necesarios para la aparición de un virus influenza A recombinante que, al combinar la agresividad del virus de la gripe aviar y la facilidad de transmisión del de la gripe humana, ocasione una pandemia.

Hasta este momento, en España no se ha detectado el virus influenza A H5N1 entre las aves y no se ha comunicado ningún caso de infección por este virus en humanos.

### **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las manifestaciones clínicas de la infección por el virus influenza A H5N1 en humanos se basan en las características de los casos hospitalizados con esta infección. La frecuencia y las manifestaciones clínicas de casos más leves de infección o de formas de presentación atípicas no están bien establecidas.

La mayor parte de los casos se han descrito en niños y adultos previamente sanos.

El período de incubación oscila entre 2 y 8 días.

Los síntomas iniciales incluyen fiebre elevada (superior a 38° C), malestar general, mialgias y síntomas sugestivos de afectación pulmonar. Es importante señalar que los síntomas de afectación del tracto respiratorio superior son poco frecuentes. La conjuntivitis es también poco frecuente.

Otros síntomas descritos son diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor pleurítico, hemorragia nasal, gingivorragia y encefalopatía. La sintomatología gastrointestinal parece ocurrir con mayor frecuencia que en la gripe humana. Los pacientes pueden tener diarrea acuosa no inflamatoria hasta una semana antes de que comience la sintomatología respiratoria. Se han descrito casos con encefalitis y diarrea sin sintomatología respiratoria asociada.

La afectación pulmonar ocurre precozmente y se caracteriza por ser grave y rápidamente progresiva. Los pacientes presentan disnea una media de 5 días después del comienzo de sus síntomas y datos clínicos de neumonía. Los hallazgos radiológicos son variados e incluyen infiltrados segmentarios o lobares, infiltrados multifocales e infiltrado intersticial difuso. La mayor parte de los casos precisaron intubación y ventilación mecánica a las 48 horas de su ingreso en el hospital.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos e incluyen leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y discreta elevación de las transaminasas.

Los casos más graves evolucionan rápidamente hacia un distrés respiratorio del (tras una media de 6 días) con fracaso multiorgánico y fallecen a los 9-10 días del comienzo de sus síntomas. La mortalidad global es del 51%, siendo más elevada (89%) en pacientes menores de 15 años.

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de confirmación de infección por el virus influenza A H5N1 requiere su aislamiento en cultivo a partir de muestras de secreciones respiratorias o tejido pulmonar de los pacientes y/o la detección de material genético del virus (ARN viral) en esas muestras. Estas técnicas diagnósticas no están comercializadas, su coste es elevado y solo están disponibles en laboratorios de referencia.

La detección de antígenos virales en muestras respiratorias puede contribuir al diagnóstico de esta infección. Aunque se dispone de métodos comercializados para la detección de antígenos virales (virus influenza A), su sensibilidad y especificidad para la detección del virus influenza A H5N1 son bajas.

La determinación de anticuerpos frente al virus H5N1 en el suero de los pacientes puede contribuir al diagnóstico. Para ello es preciso estudiar muestras de suero pareadas (obtenidas durante la fase aguda de la enfermedad y durante la convalecencia) y demostrar un aumento en el título de estos anticuerpos entre ambas muestras. Aunque el diagnóstico serológico es útil para llevar a cabo estudios epidemiológicos acerca de la infección por el virus influenza H5N1, carece de utilidad práctica para el diagnóstico clínico de esta infección.

La posibilidad de infección por el virus influenza A H5N1 debe de considerarse en pacientes que presenten un cuadro de infección respiratoria aguda grave, en países en los que se haya detectado infección por este virus entre las aves. En esos casos, este diagnóstico debe de considerarse sobre todo si el paciente ha tenido contacto con aves.

## **TRATAMIENTO**

Los pacientes con sospecha o infección confirmada por el virus influenza A H5N1 deben de ser hospitalizados, aislados y tratados con antivirales. El tratamiento con antivirales debe de iniciarse lo antes posible y bajo estricto control médico.

### **Tratamiento con antivirales**

Los antivirales con actividad demostrada frente al virus influenza A H5N1 pertenecen al grupo de los inhibidores de la neuraminidasa. Los dos fármacos de este grupo comercializados en la actualidad son el oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>, Roche) y el zanamivir (Relenza<sup>®</sup>, Glaxo Smith Kline). El oseltamivir se administra por vía oral y el zanamivir mediante inhalación oral.

Existe amplia experiencia acerca del uso del oseltamivir y del zanamivir para el tratamiento y la profilaxis de la gripe humana convencional producida por los virus influenza A e influenza B.

### **Oseltamivir**

El oseltamivir es el único fármaco que se ha utilizado para tratar casos de infección por el virus influenza A H5N1 en humanos.

La dosis de oseltamivir que se recomienda para el tratamiento de la gripe humana convencional es de 75 mg dos veces al día durante 5 días (esta dosis debe de reducirse en pacientes que pesen menos de 40 kg). Para el tratamiento de la gripe aviar en humanos, se aconseja utilizar dosis más altas (150 mg dos veces al día) durante más tiempo (7 a 10 días).

El oseltamivir se tolera bien. Los efectos secundarios más frecuentes (5% - 10%) son náuseas, vómitos y dolor abdominal. Estos efectos secundarios aparecen una sola vez, poco después de empezar el tratamiento y se resuelven espontáneamente en uno o 2 días. No hay suficientes datos acerca de las consecuencias del tratamiento con oseltamivir durante el embarazo; en general, se desaconseja su uso a no ser que el riesgo para la madre lo justifique.

La utilización de oseltamivir induce la aparición de virus resistentes. Este fenómeno, comprobado en casos de infección por virus de la gripe humana influenza A H1N1, se ha descrito en casos aislados de infección por el virus influenza A H5N1 tratados con este fármaco. Al parecer, los virus influenza A H5N1 resistentes al oseltamivir mantienen su sensibilidad al zanamivir.

### **Zanamivir**

No existe experiencia acerca del tratamiento de la infección por influenza H5N1 en humanos con zanamivir.

La dosis de zanamivir que se recomienda para el tratamiento de la gripe humana convencional es de 10 mg (dos inhalaciones) dos veces al día durante 5 días. No existen recomendaciones acerca de la utilización de dosis más altas y durante más tiempo cuando este fármaco se utilice en el tratamiento de la infección por el virus influenza A H5N1.

El zanamivir se tolera bien. En un porcentaje pequeño de casos (menos del 1.5%), la utilización de este fármaco puede provocar tos, broncoespasmo y alteración transitoria de la función respiratoria. No hay suficientes datos acerca de las consecuencias del tratamiento con oseltamivir durante el embarazo; en general, se desaconseja su uso a no ser que el riesgo para la madre lo justifique.

No existen datos que permitan establecer la frecuencia con la que el tratamiento con zanamivir induce la aparición de virus resistentes. Como este fármaco no se ha utilizado para tratar casos de infección por influenza A H5N1 en humanos, hasta el momento no se han descrito virus de la gripe aviar resistentes al zanamivir.

## **MEDIDAS PARA PREVENIR LA INFECCION POR EL VIRUS INFLUENZA A H5N1 EN HUMANOS**

### **Vacuna frente al virus influenza A H5N1**

Por el momento no se dispone de ninguna vacuna frente al virus influenza A H5N1. Existe un esfuerzo internacional coordinado para desarrollar una vacuna frente a este virus lo antes posible. En cualquier caso, no se prevé que haya una vacuna disponible en el inmediato futuro.

### **Profilaxis con antivirales**

No hay datos acerca del uso de antivirales como profilaxis frente a la infección por el virus influenza A H5N1. En casos de exposición documentada (sin protección adecuada) a este virus, se recomienda la administración profiláctica de oseltamivir (75 mg una vez al día) durante 7 a 10 días.

#### **Familiares**

Los familiares asintomáticos que hayan convivido en el mismo domicilio con pacientes con infección confirmada por el virus influenza A H5N1 deben de recibir profilaxis con oseltamivir.

Estas personas deben de iniciar tratamiento con dosis altas de oseltamivir en el caso de que presenten fiebre elevada, disnea, tos, diarrea o afectación sistémica.

#### **Trabajadores sanitarios**

Los trabajadores sanitarios expuestos (sin la adecuada protección) a aerosoles, secreciones y otros fluidos corporales o excreciones de pacientes con infección por el virus influenza A H5N1 deben de recibir profilaxis con oseltamivir a las dosis indicadas anteriormente.

Los trabajadores sanitarios que hayan tenido contacto con pacientes infectados por el virus influenza H5N1 y que presenten fiebre (más de 38° C) sin causa aparente deben de recibir tratamiento inmediato con oseltamivir.

Puede considerarse iniciar profilaxis con oseltamivir en aquellos trabajadores sanitarios que vayan a realizar procedimientos en pacientes infectados por el virus influenza H5N1 que conlleven la producción de aerosoles.

### **Precauciones de aislamiento en hospitales**

Debe de utilizarse una combinación de las precauciones estándar y de las precauciones de transmisión por contacto, aerosoles y por la vía respiratoria.

Los pacientes deben de estar ingresados en habitaciones individuales con presión negativa. La puerta de la habitación debe permanecer siempre cerrada.

Si no es posible ingresar a los pacientes en habitaciones individuales, se ingresarán en habitaciones múltiples específicamente designadas para ellos. En estas habitaciones, las camas deberán a una distancia mínima de 1 m y, si es posible, separadas por mamparas.

Los trabajadores sanitarios que tengan contacto con estos pacientes deberán utilizar máscaras personales N95, batas de manga larga, escudo facial, gafas y guantes. Si es posible, estos trabajadores no deben de tener contacto con otros pacientes.

### **Precauciones para los viajeros**

De momento no se han emitido normas que restrinjan los viajes a los países en los que se ha documentado la presencia de infección por el virus influenza A H5N1.

Las personas que tengan que viajar a países en los que haya casos de infección por el virus influenza A H5N1 en aves deberán vacunarse frente a la gripe humana al menos 2 semanas antes de iniciar el viaje.

Durante su estancia en esos países, los viajeros deberán evitar:

- Contacto directo con aves silvestres (patos) y aves de corral (pollos, gallinas, patos, ocas), aunque éstas estén sanas.
- Visitas a granjas o mercados en los que haya aves de corral.
- Contacto con superficies u objetos que puedan estar contaminados con heces o secreciones de aves silvestres o de corral.
- Consumir carne cruda (o poco hecha), sangre u otros productos crudos o poco cocinados (incluyendo huevos) procedentes de aves de corral.

Deberán extremar la higiene de manos, lavándoselas con frecuencia, sobre todo si manipulan carne de aves para cocinar.

Deberán de consultar inmediatamente con un médico en caso de tener fiebre y sintomatología respiratoria dentro de los 10 días siguientes a su regreso del viaje.

### **Vacunación frente a la gripe humana convencional**

La razón por la que se está insistiendo aún más en la vacunación frente a la gripe humana convencional es para prevenirla y así disminuir la posibilidad de infección simultánea por los virus de la gripe humana y el virus influenza A H5N1. Esta situación puede facilitar la aparición de virus recombinantes. Como la población general carecería de anticuerpos frente a estos virus recombinantes, éstos podrían propagarse rápidamente entre las personas y causar una pandemia.

Además, teóricamente y aunque se trate de virus diferentes, la respuesta inmune frente a las cepas de virus influenza A incluidas en la vacuna de la gripe humana podría conferir cierto grado de protección frente al virus influenza A H5N1.

El riesgo de pandemia por el virus influenza A H5N1 no ha modificado las indicaciones de la vacuna frente a la gripe humana convencional. De acuerdo con las recomendaciones de los Centers for Disease Control (CDC) norteamericanos, estas indicaciones son las siguientes:

#### **Grupos de riesgo**

- Personas mayores de 65 años.
- Personas ingresadas en residencias para la tercera edad
- Pacientes de cualquier edad ingresados en instituciones para enfermos crónicos.
- Adultos y niños con procesos cardiorrespiratorios crónicos (incluyendo asma).
- Adultos y niños que hayan precisado control médico u hospitalización durante el año precedente debido a enfermedades metabólicas (incluyendo diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo tratamiento con inmunosupresores o infección por virus de la inmunodeficiencia humana).
- Adultos y niños con procesos que comprometan su función respiratoria, que dificulten el manejo de las secreciones respiratorias o que aumenten el riesgo de aspiración (trastornos cognitivos, lesión medular, trastornos convulsivos, trastornos neuromusculares).
- Niños y adolescentes (6 meses a 18 años) en tratamiento crónico con aspirina y, por lo tanto, con riesgo de desarrollar síndrome de Reye en caso de gripe.
- Mujeres que estén embarazadas durante la temporada de gripe.
- Niños de 6 a 23 meses.

#### **Personas entre 50 y 64 años**

- Se recomienda vacunar a las personas de este grupo debido a la mayor prevalencia de las situaciones de riesgo (definidas en el apartado anterior) en este grupo de edad.
- Las personas de este grupo de edad sin factores de riesgo también se benefician de la vacuna ya que al disminuir la incidencia de gripe también



disminuyen el absentismo laboral, las visitas al médico y el consumo de medicamentos.

### **Personas que puedan contagiar la gripe a las pertenecientes a grupos de riesgo**

- Trabajadores sanitarios.
- Empleados de residencias para la tercera edad e instituciones para enfermos crónicos.
- Personas que cuiden a pacientes de riesgo en su domicilio.
- Personas que convivan con pacientes de riesgo en sus domicilios.
- Personas que cuiden niños de 0 a 6 meses de edad en sus casas o en guarderías.

### **Población general**

- Cualquier persona que sin pertenecer a los grupos descritos anteriormente desee vacunarse.
- Se recomienda la vacunación de los estudiantes y personal de las residencias de estudiantes.

## **REFERENCIAS**

1. 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; 353:1374-1385.
2. Ungchusak K, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med 2005; 352: 333-340.
3. Storh k. Avian influenza and pandemics: research needs and opportunities. N Engl J Med 2005; 352:405-407.
4. Monto AS. The threat of an avian influenza pandemic. N Engl J Med 2005; 352:323-325.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza viruses. [www.cdc.gov/flu/avian](http://www.cdc.gov/flu/avian) (visitado el 15 de Octubre de 2005).
6. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak notice. Update: Human infection with Avian Influenza A (H5N1) virus in Asia. [www.cdc.gov/flu/avian](http://www.cdc.gov/flu/avian) (visitado el 15 de Octubre de 2005).
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recent avian influenza outbreaks in Asia. [www.cdc.gov/flu/avian](http://www.cdc.gov/flu/avian) (visitado el 15 de Octubre de 2005).
8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005; 353:1363-1373.



9. Oseltamivir phosphate (Tamiflu). Prescribing information. Roche Pharmaceuticals, June 25, 2004.
10. Zanamivir for inhalation (Relenza). Prescribing information. Glaxo Smith Kline, April 2003.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Interim recommendations for infection control in health care facilities caring for patients with known or suspected avian influenza. [www.cdc.gov/flu/avian](http://www.cdc.gov/flu/avian) (visitado el 15 de Octubre de 2005).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Early release 2005 (July 13, 2005): 1-40.

Dr. Alejo Erice  
Jefe Servicio Medicina Interna  
Hospital ASEPEYO Coslada