

Manifestaciones respiratorias de la gripe aviar

José Luis Viejo Bañuelos

Servicio de Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

La gripe aviar está causada por virus de la gripe tipo A que se presentan de manera natural entre las aves silvestres. La producida por el subtipo H₅N₁ se está extendiendo en la actualidad y es motivo de preocupación porque afecta a humanos, con brotes altamente mortales sobre todo en Vietnam y Tailandia. La transmisión del virus de las aves a las personas es muy poco eficiente. El mecanismo de transmisión es la vía respiratoria por inhalación de productos procedentes de las aves enfermas. La transmisión de persona a persona se ha dado en muy pocos casos y no se ha propagado más allá de una persona. Hasta el momento se han registrado 252 casos con 148 fallecidos.

Los síntomas van desde los típicos de la gripe –fiebre, tos, dolor de garganta y dolor muscular– hasta la infección ocular, neumonía, distrés respiratorio y otras complicaciones que pueden producir la muerte del paciente. Todos los pacientes presentan signos clínicos y radiológicos de neumonía, con cambios radiológicos tales como infiltrados difusos y consolidaciones lobulares o segmentarias con broncograma aéreo. La mortalidad es elevada. El tratamiento más activo son los inhibidores de la neuraminidasa; entre ellos, el oseltamivir, que ha sido el más empleado, consigue reducir la replicación vírica y mejorar la supervivencia. Los casos humanos han coincidido con epidemias en las aves. La gravedad de esta enfermedad justifica un estrecho seguimiento y estudio.

Palabras clave: Gripe aviar. Manifestaciones respiratorias. Antivíricos.

Introducción

La gripe aviar (o de las aves) está causada por los virus de la gripe tipo A que se presentan de manera natural entre las aves silvestres. Hay diferentes subtipos de estos virus, debido a los cambios en ciertas proteínas (hemaglutinina y neuraminidasa) en la superficie del virus de la gripe tipo A y a la forma en que se combinan las proteínas. Cada combinación representa un subtipo diferente. Todos los subtipos que se conocen de la gripe tipo A se pueden encontrar en las aves. La gripe aviar que se está extendiendo en la actualidad y que es motivo de preocupación sanitaria es el subtipo H₅N₁. Las

Respiratory manifestations of avian influenza

Avian influenza is caused by type A influenza virus and occurs naturally among wild birds. Influenza A virus sub-type H₅N₁ is currently spreading and is causing concern due to infection in humans, with highly lethal outbreaks mainly in Vietnam and Thailand. Transmission of the virus from birds to humans is highly inefficient. The mechanism of transmission is through the respiratory tract due to inhalation of products from infected birds. Person-to-person transmission has occurred in only a few cases and infection has not been spread to more than one person. To date, 252 cases have been registered with 148 deaths.

The symptoms of avian influenza range from typical influenza symptoms – fever, cough, sore throat and muscle ache – to eye infection, pneumonia, respiratory distress and other, sometimes fatal, complications. All patients show clinical and radiological signs of pneumonia with radiological alterations that include diffuse infiltrates and lobar or segmentary consolidations on air bronchogram. Mortality is high. The most active treatment consists of neuraminidase inhibitors, among which oseltamivir is the most widely used, achieving a reduction in viral replication and improving survival. Human cases have coincided with epidemics in birds. Because of the severity of this disease, close follow-up and investigation are warranted.

Key words: Avian influenza. Respiratory manifestations. Antiviral drugs.

aves salvajes de todo el mundo transportan los virus de la gripe en sus intestinos y los expulsan a través de la saliva, las secreciones nasales y las heces fecales. A su vez, las aves domésticas pueden contaminarse con el virus de la gripe aviar a través del contacto directo con aves acuáticas infectadas o aves de corral infectadas, o por el contacto con superficies (tierra o jaulas) o materiales (agua, alimentos) que se han contaminado con el virus. La actual distribución de la enfermedad en los diversos países queda reflejada en la figura 1, donde se indican los países afectados en las aves salvajes, los afectados en aves de corral y finalmente los afectados con casos en humanos.

La infección de las aves domésticas por el virus de la gripe aviar provoca 2 formas principales de enfermedad, que se distinguen por los grados extremos, alto o bajo, de virulencia. La forma patogénica baja puede pasar inadvertida y sólo produce síntomas leves (plumas

Correspondencia: Dr. J.L. Viejo Bañuelos.
Servicio de Neumología. Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos. España.
Correo electrónico: jlviejo@hgy.es

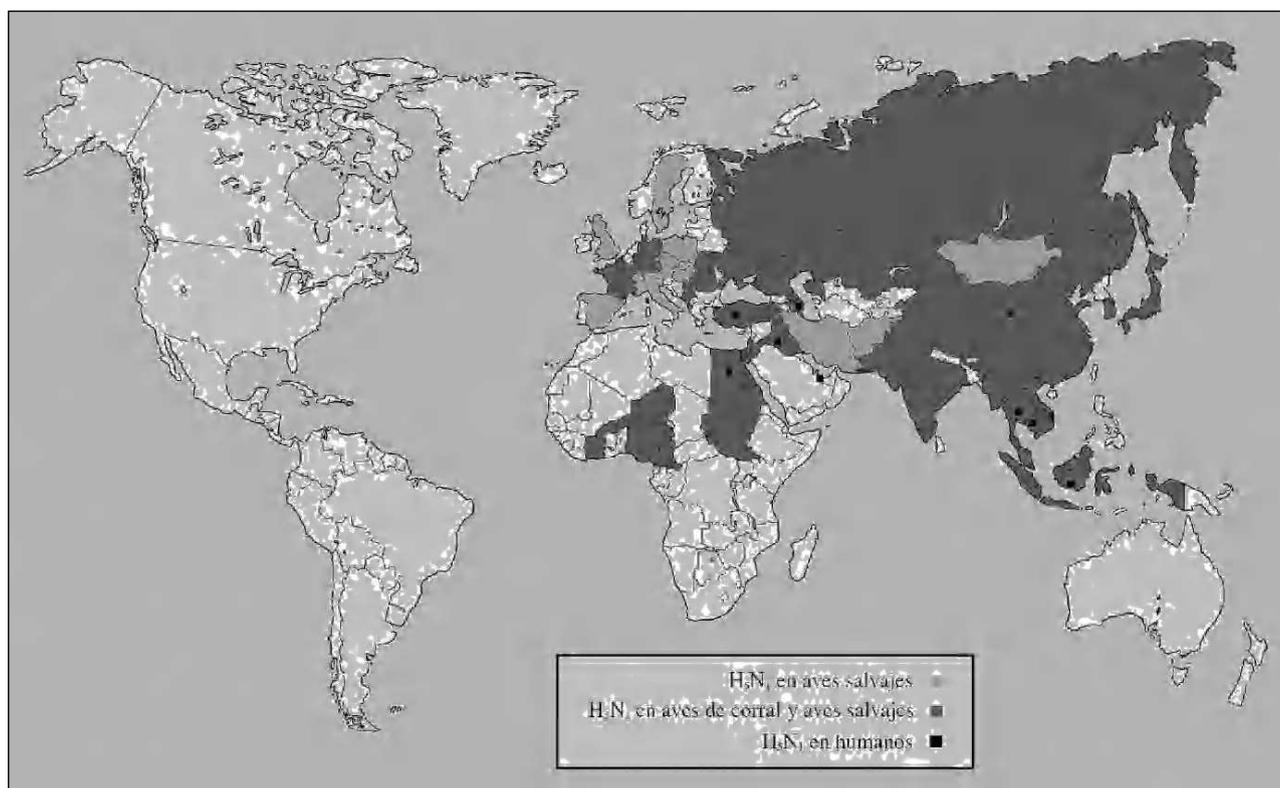


Fig. 1. Mapa con la extensión actual de la gripe aviar, tomado de la Organización Mundial de la Salud.

erizadas, disminución de la producción de huevos). En cambio, la forma altamente patogénica se propaga más rápidamente entre las aves de corral y causa enfermedad que ataca múltiples órganos internos, con una tasa de mortalidad muy elevada que puede alcanzar hasta el 90-100% en un período de 48 h, manifestando así la alta patogenicidad del virus H_5N_1 .

La gripe aviar producida por el virus de la gripe tipo A (H_5N_1), que en diciembre de 2003 comenzó afectando a las aves de 8 países del sudeste asiático, ha generado brotes de gripe altamente letal en humanos, fundamentalmente en Vietnam y Tailandia. Los casos ocurrieron en su mayoría en niños y adultos jóvenes de ambos sexos. Se han producido pocos casos en humanos hasta el momento y la única información clínica disponible se refiere a los casos detectados. Sin embargo, es posible que sólo se estén comunicando los casos más graves y que aún quede por determinar la verdadera dimensión de la enfermedad causada por el virus H_5N_1 .

Afectación humana

Una de las pocas infecciones que afectan de forma regular y periódica a la especie humana es la gripe, enfermedad infecciosa producida por un determinado tipo de virus: el virus gripal. Por virus de la "gripe humana" estacional se entiende aquellos subtipos que se propagan ampliamente entre los humanos. En la actualidad se conocen solamente 3 subtipos A de los virus gripales

(H_1N_1 , H_1N_2 y H_3N_2) en los seres humanos. Es probable que algunas fracciones genéticas de los virus actuales de la gripe tipo A humana provengan originalmente de las aves. Los virus de la gripe tipo A cambian constantemente y otras cepas, con el tiempo, podrían cambiar e infectar a los humanos y propagarse entre ellos. Sólo se conocen 4 tipos de infecciones procedentes de las aves que han sido contraídas por los humanos: H_5N_1 , H_7N_3 , H_7N_7 y H_9N_2 . En general, la infección humana por estos virus se caracteriza por síntomas leves o moderados, y muy pocas veces por enfermedad grave, con una notable excepción: la alta patogenicidad del virus H_5N_1 . En la actualidad el riesgo de contraer la gripe aviar es, en general, bajo para la mayoría de las personas, porque el virus normalmente no infecta a los seres humanos. Las características que condicionan la aparición de virus de la gripe con potencial pandémico son la emergencia de un subtipo nuevo de virus de la gripe, con capacidad de infectar a los humanos y de transmitirse de forma eficaz y continua de persona a persona. En cualquier caso, la variabilidad genética en los virus gripales condiciona sus antígenos y otras propiedades biológicas, como la virulencia o el espectro de huéspedes a los que es capaz de infectar.

Según las evidencias disponibles hasta el momento, la transmisión del virus de las aves a las personas es muy poco eficiente. Sin embargo, el virus puede mejorar su transmisibilidad entre los humanos por 2 mecanismos: a) con un intercambio de material genético en-

tre el virus humano y el aviar durante una coinfección en el ser humano o en el cerdo, que actuaría como tubo de ensayo vivo, con el resultado de un virus transmisible entre los humanos en forma de pandemia, y *b*) por un proceso más gradual de mutación adaptativa, en el que la capacidad del virus para unirse a las células humanas crece durante las sucesivas infecciones de humanos, lo que, en este caso, brinda la oportunidad de establecer mecanismos de defensa si se detecta de forma temprana. El mecanismo de transmisión es por vía respiratoria y, aunque todavía no se ha determinado con exactitud, no hay evidencia que haga pensar en una posible transmisión alimentaria. Hasta el momento la transmisión de persona a persona se ha dado en muy pocos casos y no se ha propagado más allá de una persona. Ningún país afectado ha comunicado infección en el personal sanitario que ha atendido a los pacientes hospitalizados, lo que podría explicarse por la afectación fundamentalmente de la vía aérea inferior y la menor expulsión de partículas víricas al exterior. La infección estuvo causada en todos los casos por el contacto con aves de corral infectadas (pollos, patos y pavos) o con superficies contaminadas con secreciones o excreciones de aves infectadas.

El número de casos registrados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha incrementado de forma progresiva desde el año 2003 (4 casos) hasta 2006 (105 casos), con un total de 252 casos hasta el 3 de octubre de 2006, de los que 148 han fallecido (tabla I)¹.

La confirmación del diagnóstico, una vez iniciada la clínica, se establece entre las personas sospechosas de caso probable, según los criterios de la OMS, por: *a*) aislamiento del virus H₅N₁; *b*) positividad para H₅ en 2 tests diferentes de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, por ejemplo, específica para el virus de la gripe A y hemaglutinina H₅; *c*) un incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos frente a H₅N₁ entre las muestras en situación aguda (7 días o menos desde el comienzo de los síntomas) y en la convalecencia (el título durante ésta debe ser al menos de 1:80 o mayor), y *d*) un título de anticuerpos por microneutralización para H₅N₁ de 1:80 o superior en una muestra de suero recogida en el día 14 o más tarde del comienzo de los síntomas, y un resultado positivo usando un suero diferente, por ejemplo, un título de inhibición de la hemaglutinación de los hematíes de caballo de 1:160 o mayor, o un resultado positivo en la prueba de inmunotransferencia específica de H₅.

Conocemos bien lo que ocurre en la gripe humana una vez establecido el contagio. Tras unirse a la célula el virus entra en ella y comienza el ciclo replicativo, que dura alrededor de 6 h. La hemaglutinina es la responsable principal del poder patogénico del virus. En las primeras 2 h comienza la fase inicial, con la participación del núcleo de la célula infectada, y a las 4 h de la infección se produce la incorporación de la hemaglutinina, neuraminidasa y ribonucleoproteína, que dan lugar a los nuevos virus. Todos los virus, para multiplicarse, se replican, y no hacen como otros organismos, que crecen y se dividen. A pesar de poseer información ge-

TABLA I
Casos de gripe aviar en humanos confirmados y comunicados por la Organización Mundial de la Salud a 3 de octubre de 2006¹

País	2003		2004		2005		2006		Total	
	C	F	C	F	C	F	C	F	C	F
Azerbaiyán	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Camboya	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
China	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
Yibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Egipto	0	0	0	0	0	0	14	6	14	6
Indonesia	0	0	0	0	19	12	50	40	69	52
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2
Tailandia	0	0	17	12	5	2	3	3	25	17
Turquía	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	4	4	46	32	97	42	105	70	252	148

C: casos; F: fallecidos.
La Organización Mundial de la Salud comunica sólo los casos confirmados en laboratorio.

néticamente suficiente para sintetizar sus propios constituyentes, deben buscar el amparo metabólico de una célula viva para poder multiplicarse a expensas de ella. El ciclo replicativo de los virus es universal: adsorción, penetración, liberación de la envoltura proteica, replicación, encapsidación y liberación. Todo este proceso consta de 2 partes: *a*) entrada del ARN vírico en el núcleo, y *b*) lograr nuevas copias de ARN vírico y liberarlas por gemación. Los virus de la gripe contienen ARN como material genético; éste se replica en una célula huésped, de cuyo control energético y metabólico se apodera en beneficio propio, con el resultado de cientos de nuevas partículas de virus grial².

El proceso completo en el caso de la gripe tipo A se inicia con la adherencia del virus a la célula, en la que entra (endocitosis) y deja libre su ARN. Estos genes víricos comenzarán la síntesis de proteínas utilizando los ribosomas y enzimas de la célula (replicación). Crean proteínas estructurales (hemaglutinina y neuraminidasa), así como nucleoproteínas y proteínas no estructurales presentes en la célula infectada, a la que modifican funcionalmente para que sintetice proteínas víricas. A partir de este momento en el citoplasma de la célula infectada se encontrarán las proteínas estructurales del virus, y en el núcleo, las nuevas moléculas de ARN vírico. Posteriormente hay una fase de ensamblaje, con formación de nuevo ARN vírico y posterior salida de los nuevos virus. El papel de la neuraminidasa es esencial, ya que su actividad funcional impide que los residuos del ácido siálico presentes en las glucoproteínas de la superficie de la membrana celular se combinen con la hemaglutinina de la nueva partícula vírica que va emergiendo, de modo que ésta queda libre para comenzar un nuevo ciclo infectivo en otras células. De no actuar la neuraminidasa, las nuevas partículas víricas que se van liberando quedarían adheridas entre sí y a la superficie de la membrana celular, con lo que perderían la posibilidad de infectar a nuevas células.

Manifestaciones clínicas

Debido a que estos virus (H_5N_1) generalmente no infectan a las personas, la población humana tiene poca o ninguna protección inmunitaria frente a ellos. Si el virus llegara a tener la capacidad de transmitirse fácilmente de una persona a otra, se originaría una pandemia, con un brote de enfermedad rápidamente extensible a todo el mundo. En los pacientes afectados por la gripe aviar y registrados por su hospitalización, los síntomas van desde los típicos de la gripe (fiebre, tos, dolor de garganta y dolor muscular) hasta infección en los ojos, neumonía, distrés respiratorio y otras complicaciones que pueden llegar a producir la muerte.

En general, el período de incubación es de entre 2 y 4 días (mediana de 3), similar al de otras infecciones por el virus de la gripe, pero podría prolongarse en algunos casos, de modo que se han descrito intervalos de 8 y hasta 17 días, con la dificultad que implica establecer claramente este período debido a la múltiple exposición a los virus; en este sentido, la OMS recomienda valorar un período de 7 días de incubación como tiempo para establecer el estudio de los pacientes. La enfermedad se inicia con un cuadro respiratorio agudo con fiebre, que evoluciona hacia un cuadro grave de distrés respiratorio secundario a la instauración de una neumonía vírica que se presenta con alteraciones radiológicas no específicas. La gravedad de los casos detectados hace aconsejable que los posibles casos de gripe A (H_5N_1) reciban una atención médica especializada, con aislamiento del paciente y medidas de protección para evitar la transmisión de la enfermedad. La alta mortalidad (51%) es una característica de esta infección, que lleva al fallecimiento de los pacientes al cabo de entre 6 y 29 días (mediana de 9). Los factores que se asocian a una mayor gravedad³ son la edad avanzada, el retraso en el ingreso hospitalario y la presencia de neumonía, leucopenia y linfopenia. La capacidad del virus para producir una enfermedad sistémica, incluida la afectación del sistema nervioso central, está bien demostrada en animales, y algunos pacientes han presentado también estas graves alteraciones. En la tabla II se recogen las características de un grupo numeroso de pacientes con enfermedad confirmada y pertenecientes a 5 brotes distintos.

Los datos clínicos obtenidos son de momento insuficientes para establecer de forma definitiva el comportamiento clínico de la infección por el virus H_5N_1 en hu-

manos, que todavía se está investigando. El espectro clínico está basado en las descripciones de pacientes hospitalizados. La frecuencia de enfermedad más leve, la infección subclínica y las presentaciones atípicas como encefalopatía o gastroenteritis no están bien determinadas, aunque se han descrito casos con estas presentaciones^{4,5}. La mayoría de los afectados han sido niños, jóvenes y adultos previamente sanos, de ambos sexos.

La mayoría de los pacientes afectados comienzan con fiebre elevada, superior a los 38 °C, y un cuadro de enfermedad gripal con síntomas del tracto respiratorio inferior. Los síntomas de alteración del tracto respiratorio superior están presentes sólo en algunas ocasiones. Así como los pacientes infectados por el virus aviar A (H_7N_7) suelen tener conjuntivitis⁶, los infectados por el H_5N_1 rara vez la presentan. Otros síntomas que aparecen en el inicio del cuadro son: diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor pleural, hemorragia nasal y gingival⁷⁻⁹. La diarrea sin sangre es común a muchas infecciones víricas y puede incluso preceder en una semana a los síntomas respiratorios. Incluso se han descrito estos síntomas digestivos en 2 pacientes sin síntomas respiratorios significativos⁵.

Manifestaciones respiratorias

El proceso clínico tiene abundantes manifestaciones respiratorias en las series más numerosas recogidas^{3,10}: la disnea aparece 5 días de mediana después del comienzo de la enfermedad y son habituales el distrés respiratorio, la taquipnea, los crepitantes inspiratorios y la expectoración, que en ocasiones es hemoptoica. Un aspecto peculiar es la presencia de síntomas respiratorios de manera temprana, de tal forma que muchos pacientes tienen ya síntomas del tracto respiratorio inferior cuando buscan su primer tratamiento. Todos los pacientes han presentado signos clínicos y radiológicos de neumonía. Las alteraciones radiológicas se presentaron de mediana 7 días después del comienzo de la fiebre¹¹. La mayoría de los pacientes tienen una clínica similar a la neumonía vírica y los cambios radiológicos incluyen infiltrados difusos, multifocales o parcheados, infiltrados intersticiales y consolidaciones lobulares o segmentarias con broncograma aéreo. Estas alteraciones se presentaron a los 7 días de mediana tras comenzar la fiebre. El derrame pleural no es habitual y los datos microbio-

TABLA II
Presentación de gripe aviar en pacientes con infección confirmada por el virus de la gripe tipo A (H_5N_1)³

	Hong Kong, 1997 (n = 18)	Tailandia, 2004 (n = 17)	Vietnam, 2004 (n = 10)	Ciudad Ho Chi Minh, 2005 (n = 10)	Camboya, 2005 (n = 4)
Edad media (años)	9,5 (rango: 1-60)	14 (rango: 2-58)	13,7 (rango: 5-24)	19,4 (rango: 6-35)	22 (rango: 8-28)
Varones	8 (44%)	9 (53%)	6 (60%)	3 (30%)	1 (25%)
Tiempo desde exposición hasta comienzo de la enfermedad (días)	—	4	3	—	—
Exposición a aves enfermas	11/16 (70%)	14/17 (82%)	8/9 (89%)	6/6 (100%)	3/4 (75%)
Tiempo hasta la hospitalización (días)	3	—	6	6	8

lógicos se comportan como los de una neumonía vírica sin sobreinfección bacteriana en el momento del ingreso hospitalario. El deterioro se establece rápidamente, y la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia respiratoria se asocia a infiltrados pulmonares difusos, bilaterales y en vidrio deslustrado, y a la aparición de un síndrome de distrés respiratorio agudo, con una mediana de 6 días¹¹ entre el ingreso y su aparición. El posterior fallo multiorgánico, con disfunción renal, compromiso cardíaco y taquiarritmia supraventricular, es lo habitual. Se asocian otras complicaciones ligadas a la ventilación mecánica, como hemorragia pulmonar, neumotórax y sepsis sin bacteriemia documentada, que acaban con la vida del paciente. La mortalidad es elevada, próxima al 52% de los afectados en los casos registrados hasta el momento, que evidentemente corresponden a pacientes tratados con ingreso hospitalario. Algunos de los datos comentados se exponen en la tabla III, en la que se muestran 3 parámetros que están presentes prácticamente en todos los pacientes: tos, fiebre superior a 38 °C e infiltrados pulmonares parcheados.

Los hallazgos analíticos habituales son leucopenia, particularmente linfopenia, leve o moderada trombocitopenia y elevación de la aminotransferasa. La acentuada hiperglucemia que se ha observado está ligada quizá al uso de corticoides sistémicos en el tratamiento. En el brote de Tailandia¹⁰ el incremento de riesgo de muerte se asoció a la disminución de leucocitos, de plaquetas y, especialmente, de los linfocitos en el momento del ingreso.

El diagnóstico en vida se ha confirmado por el aislamiento del virus, la detección de ARN H₅ específico o por ambos métodos. Se ha podido demostrar¹¹ que los virus de la gripe A de los subtipos H₅N₁/97 y H₅N₁/04 son más potentes inductores de citocinas proinflamatorias y quemocinas en las células epiteliales respiratorias humanas que el subtipo H₁N₁, lo que hace pensar que esta hiperinducción de citocinas puede ser relevante en la patogenia de la enfermedad humana por el H₅N₁. Se trataría, pues, de una respuesta exagerada del organismo, que a su vez alteraría de forma grave el funcionamiento normal de los órganos vitales afectados.

Los análisis practicados post mórtem han documentado lesión pulmonar grave con cambios histopatológicos de lesión alveolar difusa similares a los encontrados en la neumonía debida al virus de la gripe humano. Estos cambios incluyen exudados fibrinosos y de células rojas alveolares, formación de membranas hialinas, congestión vascular, infiltración linfocítica en el área intersticial y proliferación de fibroblastos reactivos. También se ha descrito infección de neumocitos tipo II. Estas lesiones pulmonares se unen a alteraciones en la médula ósea, histiocitosis reactiva con hemofagocitosis encontrada en varios pacientes, y necrosis hepática centrilobular y necrosis tubular aguda.

En resumen, en los primeros casos registrados se han observado:

- Fiebre superior a 38 °C.
- Dificultad respiratoria y tos, como primeros síntomas acompañantes de la fiebre.
- Linfopenia (observada en todos los pacientes).
- Elevación de las transaminasas.
- Alteraciones radiológicas diversas y no específicas, entre ellas: *a*) infiltrados difusos, multifocales y parcheados, y *b*) condensación segmentaria o lobular con broncograma aéreo.
- Frecuentes crepitantes en la auscultación.
- Instauración de neumonía vírica.
- Malestar general.
- Distrés respiratorio, con insuficiencia respiratoria grave.
- Sin dolor de garganta, conjuntivitis, exantema ni goleo nasal.
- Deposiciones líquidas, presentes en la mitad de los casos.

Todos los casos se estudiaron en hospitales terciarios y nos dan una idea muy concreta o representativa del grado de enfermedad que el virus H₅N₁ puede causar. Por ejemplo, de los 10 primeros pacientes comunicados en el brote de Vietnam⁸, todos jóvenes (entre 5 y 24 años), murieron 8, uno se recuperó y otro se mantenía en estado crítico en el momento de la publicación de los resultados (marzo de 2004).

TABLA III
Presentación clínica (59 casos)³

Presentación clínica	Hong Kong, 1997 (n = 18)	Tailandia, 2004 (n = 17)	Vietnam, 2004 (n = 10)	Ciudad Ho Chi Minh, 2005 (n = 10)	Camboya, 2005 (n = 4)
Fiebre (> 38 °C)	17/18 (94%)	17/17 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	4/4 (100%)
Cefalea	4/18 (22%)	-	-	1/10 (10%)	4/4 (100%)
Mialgia	2/18 (11%)	9/17 (53%)	0	2/10 (20%)	-
Diarrea	3/18 (17%)	7/17 (41%)	7/10 (70%)	-	2/4 (50%)
Dolor abdominal	3/18 (17%)	4/17 (24%)	-	-	2/4 (50%)
Vómitos	6/18 (33%)	4/17 (24%)	-	1/10 (10%)	0
Tos	12/18 (67%)	16/17 (94%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	4/4 (100%)
Expectoración	-	13/17 (76%)	5/10 (50%)	3/10 (30%)	-
Dolor de garganta	4/12 (33%)	12/17 (71%)	0	0	1/4 (25%)
Rinorrea	7/12 (58%)	9/17 (53%)	0	0	-
Disnea	1/18 (6%)	13/17 (76%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	-
Infiltrados pulmonares	11/18 (61%)	17/17 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	4/4 (100%)
Linfopenia	11/18 (61%)	7/12 (58%)	-	8/10 (80%)	1/2 (50%)
Trombocitopenia	-	4/12 (33%)	-	8/10 (80%)	1/2 (50%)

Tratamiento

Si el número de afectados no es muy elevado de forma simultánea, hay que hospitalizar a los pacientes en régimen de aislamiento con seguimiento, realizar tests diagnósticos de forma inmediata e iniciar tempranamente tratamiento antivírico. El tratamiento específico incluye fármacos antivíricos con mecanismos de acción diferentes. Los más activos son los inhibidores de la neuraminidasa, antivíricos activos frente a virus A y B y que demuestran ser útiles si se administran en las primeras 24 h de la infección. La neuraminidasa es una glucoproteína de la envoltura del virus que tiene 2 funciones importantes: participa en la liberación de nuevas partículas víricas y facilita la difusión de los viriones a través de la mucosa¹².

Entre los inhibidores de la neuraminidasa, el zanamivir es un antivírico muy potente. Es 100 veces más activo que la amantadina y 1.000 veces más que la ribavirina, antivíricos ambos que actúan inhibiendo la descapsidación vírica. Su acción es extracelular. Tras su administración de forma inhalada, se deposita en las vías respiratorias. Las ventajas del tratamiento con zanamivir son: *a)* activo frente a virus A y B; *b)* eficaz en el tratamiento y en la profilaxis; *c)* baja penetración sistémica (10-20%), con buen perfil de seguridad; *d)* excelente tolerancia; *e)* no interfiere en los efectos protectores de la vacuna, y *f)* no induce aparición de resistencias víricas.

El zanamivir se administra por inhalación oral. La vía inhalada permite que el fármaco alcance concentraciones elevadas en el lugar deseado (un 14% en pulmones y un 78% en bucofaringe) y bajas en la circulación sistémica (10%), por lo que se reduce la posibilidad de efectos adversos e interacciones con otros fármacos. Las concentraciones obtenidas en el pulmón son superiores a 10 M/l, y en lavados nasales, de 52,4 g/l; después de 12 h de la administración se obtienen concentraciones entre 37 y 700 veces la mediana de la IC₅₀ (concentración requerida para inhibir el 50% de la reproducción del virus) de la neuraminidasa¹³.

El oseltamivir tiene una eficacia similar al zanamivir y se administra por vía oral, con mayor difusión sistémica, lo que puede condicionar la aparición de efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales, y puede tener una mayor susceptibilidad a crear resistencias. Las evidencias de su uso indican que puede reducir la duración de la replicación vírica y mejorar la supervivencia, siempre que se utilice en las primeras 48 h del inicio de los síntomas. Muchos pacientes detectados y tratados tarde no han podido beneficiarse de los efectos de este fármaco. Quizá por esta razón los datos clínicos de la eficacia del oseltamivir han sido limitados.

Se ha establecido la susceptibilidad del virus A (H₅N₁) in vitro al oseltamivir y zanamivir, por lo que está indicado su tratamiento desde el inicio de la sospecha de infección. Sin embargo, se ha descrito resistencia al oseltamivir en 2 de los 8 pacientes del brote de Vietnam¹⁴, que fallecieron a pesar del inicio precoz del tratamiento. Esto indica que la resistencia puede emer-

ger durante el tratamiento recomendado con antivíricos y puede estar asociada al deterioro clínico. Muchos pacientes hospitalizados han requerido soporte ventilatorio incluso a las 48 h de su ingreso, así como cuidados intensivos por fallo multiorgánico e hipotensión. Además, se ha realizado tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro y agentes antivíricos, solos o asociados a corticoides. El uso temprano de agentes antivíricos parece ser más beneficioso^{8,11,12}. Además, la posibilidad de cultivo de virus desaparece tras 2 o 3 días de tratamiento con oseltamivir.

Ante la sospecha de un nuevo caso, debe prescribirse oseltamivir tan pronto como sea posible (lo ideal sería dentro de las 48 h desde el inicio de los síntomas) para conseguir el máximo efecto terapéutico. Sin embargo, dadas la alta mortalidad asociada a la infección por H₅N₁ y la prolongada replicación vírica observada en esta enfermedad, la administración de este fármaco también puede considerarse en pacientes con el proceso más evolucionado. La dosis recomendada para jóvenes de 13 años en adelante es de 150 mg por día, tomado en dosis de 75 mg 2 veces al día durante 5 días. No está indicado en niños menores de 1 año. Si no hay respuesta clínica, el tratamiento puede prolongarse a 7 o 10 días. En casos de infección grave se han recomendado dosis mayores, de hasta 300 mg al día, que se han asociado a un incremento de los efectos secundarios. Debe tenerse en cuenta que en los pacientes más graves o con alteraciones gastrointestinales la absorción del fármaco puede estar alterada y, por tanto, deben ajustarse las dosis.

Los corticoides por vía sistémica se han usado frecuentemente en el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la gripe A (H₅N₁), con efectos poco claros. En algunas series de pacientes afectados en Vietnam, los 4 que tomaron dexametasona murieron. El interferón alfa, que posee actividad inmunomoduladora y antivírica, puede utilizarse también, pero se precisan más estudios y resultados para que pueda recomendarse.

Fuera de la zona afectada, desde el punto de vista de la salud humana, la OMS solamente recomienda intensificar la vigilancia epidemiológica para detectar la posible aparición de casos infectados con la cepa A (H₅N₁). La gripe aviar no supone un riesgo inmediato para la salud pública. Sin embargo, la cocirculación de esta cepa altamente letal con los virus de la gripe que circulan actualmente en humanos facilitaría una posible recombinación genética entre ellos, lo que permitiría la adaptación del virus A (H₅N₁) a la transmisión de persona a persona.

Por otra parte, todos los casos humanos han coincidido con epidemias muy patológicas de la gripe aviar H₅N₁ en aves. Así ocurrió también en Vietnam, país más afectado, con más de 90 casos. Además, más de la mitad de los casos confirmados en los laboratorios tuvieron un final mortal. La gripe aviar H₅N₁ es una enfermedad todavía poco frecuente en los humanos, pero tan grave que debe controlarse y estudiarse estrechamente, sobre todo a causa del potencial de este virus, que puede originar el comienzo de una pandemia. La demostración de su capacidad de transmitirse a otros mamíferos

evidencia el potencial salto interespecie del subtipo H₅N₁, y es posible que los casos que estamos observando sean la punta del iceberg de todas las infecciones que se están produciendo. Así pues, es urgente que haya una mayor coordinación en la investigación clínica y epidemiológica entre las instituciones y los países con casos de influenza A (H₅N₁) e internacionalmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H₅N₁). Geneva: WHO; 2004.
2. Kimura N, Nishida M, Nagata K, et al. Transcription of a recombinant influenza virus ARN in cells that can express the influenza virus polymerase and nucleoprotein genes. *J Gen Virol*. 1992;73:1321-8.
3. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, De Jong MD, et al. AI Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in human. *N Engl J Med*. 2005;353:1374-85.
4. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubet K, et al. Atypical avian influenza (H₅N₁). *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1321-4.
5. 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.
6. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H₇N₇) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1356-61.
7. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H₅N₁) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis*. 2002;34 Suppl 2:58-64.
8. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H₅N₁) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*. 2004;350:1179-88.
9. Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine*. 2002;20 Suppl 2:77-81.
10. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W, et al. Human disease from influenza A (H₅N₁), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:201-9.
11. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, Chan YO, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H₅N₁) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2005;6:135.
12. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA*. 1996;275:295-9.
13. Shigeta S. Recent progress in antiinfluenza chemotherapy. *Drugs RD*. 1999;2:153-64.
14. De Jong MD, Tran TT, Troung HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H₅N₁) infection. *N Engl J Med*. 2005;353:2633-6.